

LANGZEITBEHANDLUNG
DER KORONAREN HERZERKRANKUNG
MIT MOLSIDOMIN
IN RETARDIERTER FORM

AUSGEPRÄGTE ANTIANGINÖSE
UND ANTIISCHÄMISCHE WIRKSAMKEIT
OHNE ANHALT
FÜR EINE TOLERANZENTWICKLUNG

Andrea Beyerle



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554620_0031

Aus der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
Deutsches Herzzentrum München
(Direktor: Prof. Dr. W. Rudolph)

LANGZEITBEHANDLUNG DER KORONAREN HERZERKRANKUNG MIT
MOLSIDOMIN IN RETARDIERTER FORM.
AUSGEPRÄGTE ANTIANGINÖSE UND ANTIISCHÄMISCHE WIRKSAM-
KEIT OHNE ANHALT FÜR EINE TOLERANZENTWICKLUNG

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Andrea Beyerle
aus
München
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Rudolph
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn
	Prof. Dr. G. Riecker
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.06.86

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Werner Rudolph für die wertvolle Unterstützung und Förderung meiner Arbeit danken. In zahlreichen Diskussionen und Gesprächen hat er wesentlich zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1 Metabolismus von Molsidomin	1
1.2 Organverteilung	3
1.3 Pharmakokinetik	3
1.4 Problemstellung	4
2. Krankengut	5
3. Methodik	8
3.1 Studienaufbau	8
3.2 Untersuchungsablauf	9
3.3 Prüfparameter	9
3.4 Statistik	10
4. Ergebnisse	10
4.1.1 Verhalten der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung auf gleicher Bela- stungsstufe nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard im Vergleich zu Placebo.	10
4.1.2 Verhalten der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung auf gleicher Bela- stungsstufe unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard im Vergleich zu Placebo.	13

- 4.2.1 Verhalten der Belastungskapazität bis 16
zum Auftreten einer ST-Streckensen-
kung von 1 mm nach Erstverabreichung
von 8 mg Molsidomin retard
im Vergleich zu Placebo.
- 4.2.2 Verhalten der Belastungskapazität bis 20
zum Auftreten einer ST-Strecken-
senkung von 1 mm unter Langzeit-
therapie mit 3 x 8 mg Molsidomin
retard im Vergleich zu Placebo.
- 4.3.1 Verhalten der Belastungskapazität 23
nach Erstverabreichung von 8 mg
Molsidomin retard im Vergleich
zu Placebo.
- 4.3.2 Verhalten der Belastungskapazität 26
unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg
Molsidomin retard im Vergleich zu
Placebo.
- 4.4 Verhalten der Angina-pectoris-Anfall- 29
häufigkeit unter Langzeittherapie mit
mit 3 x 8 mg Molsidomin retard im Ver-
gleich zu Placebo.
- 4.5 Verhalten des Nitratverbrauchs unter 31
Langzeitbehandlung mit 3 x 8 mg Molsi-
domin retard im Vergleich zu Placebo.

4.6.1.1 Verhalten des arteriellen Blutdrucks 34
in Ruhe nach Erstverabreichung von
8 mg Molsidomin retard im Vergleich
zu Placebo.

4.6.1.2 Verhalten des arteriellen Blutdrucks 39
bei Belastungsabbruch nach Erstverab-
reichung von 8 mg Molsidomin retard
im Vergleich zu Placebo.

4.6.2.1 Verhalten des arteriellen Blutdrucks 44
in Ruhe unter Langzeittherapie mit
3 x 8 mg Molsidomin retard im Ver-
gleich zu Placebo.

4.6.2.2 Verhalten des arteriellen Blutdrucks 49
bei Belastungsabbruch unter Langzeit-
therapie mit 3 x 8 mg Molsidomin
retard im Vergleich zu Placebo.

4.7.1.1 Verhalten der Herzfrequenz in Ruhe 54
nach Erstverabreichung von 8 mg Moli-
domin retard im Vergleich zu Placebo.

4.7.1.2 Verhalten der Herzfrequenz bei Bela- 57
stungsabbruch nach Erstverabreichung
von 8 mg Molsidomin retard im Ver-
gleich zu Placebo.

4.7.2.1 Verhalten der Herzfrequenz in Ruhe 60
unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg
Molsidomin retard im Vergleich
zu Placebo.

4.7.2.2 Verhalten der Herzfrequenz bei Bela- 63
stungsabbruch unter Langzeittherapie
mit 3 x 8 mg Molsidomin retard im
Vergleich zu Placebo.

5. Diskussion	66
5.1 Wirkprofil von 3 x 8 mg Molsidomin retard	66
5.2 Wirkungsmechanismus von Molsidomin	66
5.3.1 Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung: Vergleich der Erst- und Langzeitverabreichung	67
5.3.2 Überlegungen zur Toleranzentwicklung	69
5.3.3 Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung: Vergleich von Studien mit verschiedenen Dosierungen	69
5.3.4 Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung: Vergleich von Studien mit Nitraten und Calcium-Antagonisten	70
5.3.5 Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung nach Erst- und Langzeitverabreichung: Vergleich der nach 1 und 5 Stunden erhobenen Einzelwerte.	71
5.3.6 Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung: Vergleich der Einzelwerte nach Erst- und Langzeitverabreichung	72

5.4.1	Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung: Vergleich der Erst- und Langzeitverabreichung	72
5.4.2	Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung: Vergleich von Studien mit Nitraten	74
5.4.3	Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung nach Erst- und Langzeitverabreichung: Vergleich der nach 1 und 5 Stunden erhobenen Einzelwerte	75
5.4.4	Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung: Vergleich der Einzelwerte nach Erst- und Langzeitverabreichung	77
5.4.5	Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung: Vergleich mit der Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung	77
5.5.1	Belastungskapazität: Vergleich der Erst- und Langzeitverabreichung	78
5.5.2	Belastungskapazität: Vergleich von Studien mit Nitraten	80
5.5.3	Belastungskapazität nach Erst- und Langzeitverabreichung: Vergleich der nach 1 und 5 Stunden erhobenen Einzelwerte	81

5.5.4 Belastungskapazität: Vergleich der Einzelwerte nach Erst- und Langzeitverabreichung	81
5.5.5 Belastungskapazität: Vergleich mit der Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung und der Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung	82
5.6.1 Antianginöse Effektivität	83
5.6.2 Antianginöse Effektivität: Vergleich von Studien mit verschiedenen Dosierungen	85
5.6.3 Antianginöse Effektivität: Vergleich von Studien mit Nitraten und Calcium-Antagonisten	86
5.7 Verhalten des Blutdrucks	86
5.8 Verhalten der Herzfrequenz	87
5.9 Unerwünschte Wirkungen	88
6. Zusammenfassung	89
7. Literaturverzeichnis	91

1. Einleitung

Molsidomin wurde 1972 in Japan zur Behandlung der Angina pectoris eingeführt. Seit 1976 liegen klinische Erfahrungen auch in der Bundesrepublik Deutschland vor.

1.1 Metabolismus von Molsidomin

Hinsichtlich seiner chemischen Struktur, es handelt sich um das N-Ethoxycarbonylderivat des 3-Morpholinosydnonimins, unterscheidet es sich grundsätzlich von den pharmakologisch ähnlich wirkenden Nitraten. Die Sydnonimine enthalten das Ringgerüst des 5-Imino-1,2,3-oxdiazols und besitzen eine mesoionische Struktur.

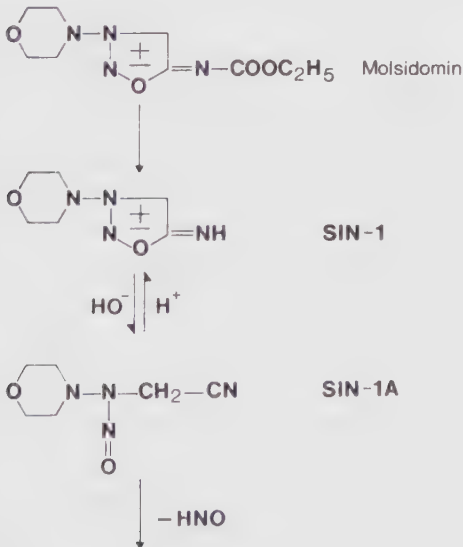


Abb. 1 a: Enzymatische Transformation von Molsidomin zum Wirkmetabolit (SIN 1 A).

Molsidomin selbst ist pharmakologisch unwirksam. Es wird vielmehr in der Leber zunächst enzymatisch unter Abspaltung des Ethoxycarbonylrestes zum 3-Morpholino-sydnonimin (SIN-1) umgewandelt. Daraus entsteht unter physiologischen Bedingungen über eine nicht-enzymatische pH-abhängige Ringöffnung das instabile Intermediat SIN-1A, das den Träger der pharmakologischen Wirkung darstellt (Abb. 1a). Der Abbau des aktiven Metaboliten läuft über drei inaktive Zwischenprodukte: durch Abspaltung von H-N=O bildet sich aus SIN-1A in rascher Folge die inaktive C-Form (SIN-1C), die durch metabolische Oxidation am Morpholinring und hydrolytische Ringspaltung in die ebenfalls unwirksamen Metabolite SIN-1D und SIN-1E übergeführt wird (Abb. 1b) (1, 5, 6, 24, 40).

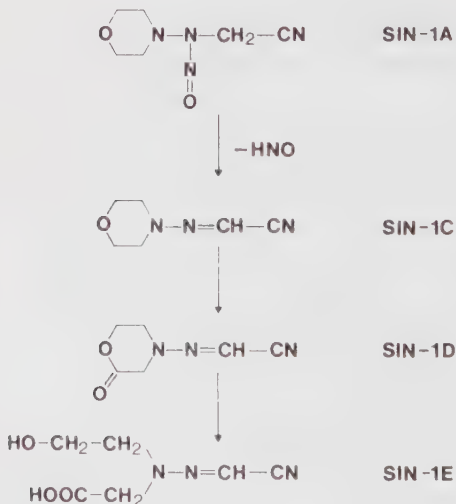


Abb. 1 b: Enzymatischer Abbau von SIN 1 A zu dessen pharmakologisch unwirksamen, zur Ausscheidung gelangenden Folgeprodukten SIN 1 C, SIN 1 D und SIN 1 E.

1.2 Organverteilung

Untersuchungen über die Verteilung von Molsidomin im Organismus beziehen sich auf Tierversuche, die an Maus, Ratte, Kaninchen, Hund und Affe mit ^{14}C -markiertem Molsidomin durchgeführt wurden. Eine Stunde nach oraler Verabreichung finden sich maximale Konzentrationen in Magen, Darm und Blase. Eine Anreicherung war auch in Herzmuskel, glatter Muskulatur und Speicheldrüsen erkennbar. Eine minimale Aktivität wurde in Knochen, Gehirn und Rückenmark gemessen. Nach 24 Stunden konzentrierte sich die Radioaktivität im wesentlichen auf die Ausscheidungsorgane Leber, Niere und Gastrointestinaltrakt (13, 37, 39).

1.3 Pharmakokinetik

Untersuchungen mit radioaktivem Molsidomin beim Menschen belegen bei oraler bzw. sublingualer Applikation eine fast vollständige Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt bzw. der Mundschleimhaut. Die Blutspiegel des aktiven Metaboliten SIN-1A sind wegen seiner Instabilität nicht meßbar, so daß bei übereinstimmender Korrelation mit Molsidomin und SIN-1A deren Plasmakonzentrationen bestimmt werden müssen. Die Verabreichung von 2 mg Molsidomin führt nach $0,9 \pm 0,8$ Stunden zu einer maximalen Plasmakonzentration von $18,5 \pm 8,1$ ng/ml Molsidomin. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei $1,6 \pm 0,5$ Stunden. Obwohl 3 - 5 Stunden nach Substanzgabe noch Konzentrationen im therapeutischen Bereich nachweisbar sind, konnte durch klinische Studien eine antianginöse Wirkung eine Stunde nach Medikation bestätigt werden, die aber nach drei Stunden nur noch gering ausgeprägt war (8, 22, 23).

Zur Verlängerung der therapeutischen Wirksamkeit wurde eine Präparatform entwickelt, die neben einer Dosiserhöhung auch eine galenisch verzögerte Wirkstofffreisetzung gewährleistet. Nach einer oralen Einzeldosis dieser 8-mg-Molsidomin-retard-Form wird nach $1,1 \pm 0,5$ Stunden eine maximale Plasmakonzentration von $29,6 \pm 7,4$ ng/ml erreicht, die über einen Zeitraum von 4 Stunden weitgehend konstant bleibt. Danach nimmt der mittlere Plasmaspiegel mit einer Halbwertszeit von $4,2 \pm 1,8$ Stunden ab. Da die Resorption nach ca. 7,5 Stunden abgeschlossen ist, kann ab diesem Zeitpunkt die mit 2 mg Molsidomin ermittelte Eliminationsgeschwindigkeit zugrundegelegt werden. Plasmakonzentrationen im therapeutischen Bereich von 8 - 10 ng/ml werden bis zu 8 - 10 Stunden nach Medikation gefunden. Die relative Bioverfügbarkeit der 8-mg-Retard-Form beträgt 94 ± 29 %.

Molsidomin wird im Organismus praktisch vollständig verstoffwechselt; seine Elimination erfolgt über die Metabolite SIN-1C, SIN-1D und SIN-1E zu 90 - 95 % über den Urin und zu 3 - 5 % über den Kot (9, 10, 25, 29, 30, 31, 32, 38, 41).

1.4 Problemstellung

Über Molsidomin in Retard-Form liegen bisher klinische Erfahrungen nur aufgrund von Akutuntersuchungen vor (3, 8).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Wirkdauer und Wirkausmaß von Molsidomin retard nach Erstverabreichung im Vergleich zur Langzeittherapie zu ermitteln, um somit auch die Frage einer möglichen Toleranzentwicklung, die bei vielen Vasodilatoren ein therapeutisches Problem darstellt, beantworten zu können.

2. Krankengut

Die Untersuchung umfaßte zehn Patienten, davon neun Männer und eine Frau mit einem Durchschnittsalter von 56,5 Jahren (44 - 70 Jahre). Alle Patienten wiesen eine angiographisch gesicherte koronare Herzerkrankung auf. Bei 6/10 Patienten lag eine koronare 3-Gefäßerkrankung vor. Bei 7/10 Patienten war ein Herzinfarkt abgelaufen, der bei 2/10 Patienten zu einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion führte. Bei den übrigen 8/10 Patienten fand sich eine linksventrikuläre Auswurffraktion zwischen 56 und 75%. Bei 4/10 Patienten wurde die Indikation zur Bypass-Operation gestellt. Alle Patienten wiesen eine seit mindestens 6 Monaten bestehende stabile Angina-pectoris-Symptomatik auf und entwickelten unter Belastung zusammen mit Angina-pectoris-Beschwerden eine reproduzierbare ST-Streckensenkung im EKG in mindestens einer Ableitung (V1-V6) von mehr als 0,1 mm 80 ms nach dem J-Punkt, die nach Molsidomin-Gabe bei gleicher Belastungsstufe rückläufig war. Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen des kardiovaskulären Systems sowie anderen Krankheiten mit einer möglichen Beeinflussung des ST-Streckenverhaltens im Belastungs-EKG und der Angina-pectoris-Symptomatik wurden von der Studie ausgeschlossen. Alle Patienten gaben bei voller Aufklärung vor der Untersuchung ihr Einverständnis.

Die klinischen Daten der 10 Studienpatienten sind in den Tabellen 1 a und 1 b zusammengestellt.

Pat.	Name	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Bel. Stufen (Watt)	Infarkt- lokalisation	coronarang. Befund	EF (%)	Empfohlene Therapie
1	H. H.	m	44	164	73	3x100 3x130 1x160	inferior antero- septal	LAD: prox. 100% CX: prox. 50% RCA: prox. 100%	37%	Venenbypass- operation zur LAD RCA
2	N. J.	m	55	176	90	3x100 3x130 3x160 1x190	antero- septal	LAD: prox. 100% CX: dist. 25% 1. Marg.: 50% RCA med.: 50%	70%	med. Therapie
3	R. H.	m	66	172	95	3x100 1x130	inferior	LAD: prox. 25% med. 25% CX: dist. 100% RCA prox.: 100%	56%	med. Therapie
4	K. P.	m	48	166	70	3x100 1x130	inferior	LAD: prox. 25% med. 25% 1. Diag. 100% CX: frei RCA: prox. 100%	70%	med. Therapie
5	S. A.	m	70	169	73	3x 80 1x120	inferior	LAD: med. 25% dist. 25%	66%	med. Therapie
6	H. A.	w	64	160	56,3	3x 80 1x120	—	LAD: prox. 25% med. 50% dist. 50% 1. Diag. 50% CX: 1. Marg. 75% 2. Marg. 50% RCA prox.: 90%	67%	med. Therapie

Tab. 1 a:

Klinische Daten der 10 Studienpatienten

Pat.	Name	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Bel.Stufen (Watt)	Infarkt- lokalisation	coronarang. Befund	EF (%)	Empfohlene Therapie
7.	B.J.	m	61	160	75,6	3x100 1x130	—	LAD: prox. 50% med. 50% dist. 25% 1.Diag. 90% CX: prox. 75% dist. 50% 2.Marg. 75% RCA med.: 50% dist. 75%	75%	Venenbypass- operation zu LAD R.Marg. CX
8.	S.A.	m	54	174	75	3x 60 3x 90	inferior	LAD: prox. 50% med. 75% 1.Diag. 75% CX prox: 75% dist. 75% 2.Marg. 75% RCA: dist. 90%	56%	Venenbypass- operation zu LAD R.Diag. R.Marg. CX
9.	B.J.	m	50	173	76	3x100	—	LAD: med. 50% dist. 90% 1.Diag. 75% 2.Diag. 75% CX dist.: 75% RCA: prox. 75% dist. 50%	60%	Venenbypass- operation zu R.Diag. R.Marg. CX LAD
10.	K.W.	m	53	163	91	3x100	inferior	LKA: 25% LAD: - CX: dist. 99% 2.Marg. 99% RCA: prox. 90%	48%	med. Therapie

Tab. 1 b:

Klinische Daten der 10 Studienpatienten

3. Methodik

3.1 Studienaufbau

Den eigentlichen Prüfphasen wurde eine einwöchige run-in bzw. wash out Phase vorangestellt, während der den Patienten täglich 3 x 1 Tablette Placebo verabreicht wurden (Abb. 2). Danach schloß sich während je zwei vierwöchiger Prüfphasen randomisiert, doppelblind und cross-over eine Behandlung mit 3 x 8 mg Molsidomin retard bzw. 3 x 1 Tabl. Placebo an, wobei die Tabletteneinnahme im 8-Stunden-Rhythmus erfolgte, so daß eine gleichmäßige 24-Stunden-Abdeckung gewährleistet war. An den Prüftagen verlängerte sich aus organisatorischen Gründen das Zeitintervall zwischen letzter Medikamenteneinnahme am Vortag und Leer-Ergometrie am Behandlungstag auf ca. 10 Stunden. Sowohl am Anfang (Tag 1) als auch am Ende (Tag 28) der jeweiligen Prüfphase wurde eine Ergometrie vor, 1 und 5 Stunden nach Medikation von 8 mg Molsidomin retard bzw. Placebo durchgeführt.

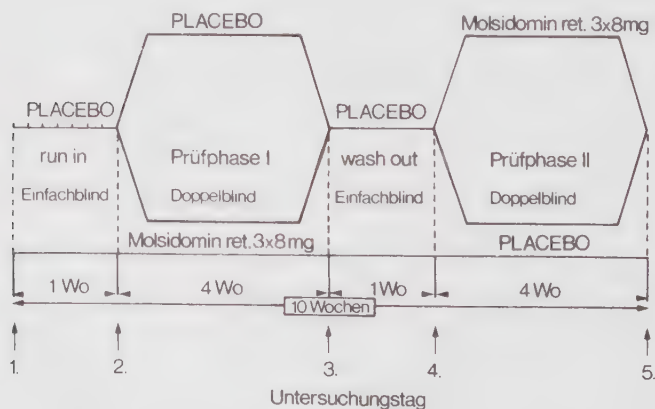


Abb. 2: Studienaufbau: Nach einer 1-wöchigen Run-in-Phase erhielten die Patienten randomisiert, doppelblind und cross-over 3 x 8 mg Molsidomin retard bzw. Placebo. Die Ergometrien erfolgten an den jeweiligen Untersuchungstagen vor, 1 und 5 Stunden nach Medikation.

In der run-in-Phase und während der Gesamtdauer der Studie nahmen die Patienten außer rasch resorbierbaren Nitraten bei Bedarf keine zusätzlichen Medikamente ein.

3.2 Untersuchungsablauf

Die Belastungsuntersuchungen fanden jeweils zur gleichen Tageszeit nüchtern unter Kontrolle desselben Untersuchers statt. Die Ergometrie erfolgte in halbliegender Position an einem drehzahlunabhängigen Fahrradergometer mit einer so gewählten Watt-Zahl, daß in der Regel nach 3 - 6 min eine Angina-pectoris-Symptomatik erwartet werden konnte. Bei Belastungssteigerung nach 3 min um 30 - 40 W wurden die Patienten bis zum Auftreten von Angina pectoris ausbelastet (Tab. 1). Die EKG-Registrierungen der Ableitungen V1-V6 erfolgten kontinuierlich.

3.3 Prüfparameter

Die Blutdruckmessungen fanden in Ruhe am Ende jeder Belastungsstufe sowie in 3-minütigen Abständen bis zu 6 min nach Belastungsende statt. Durch zwei unabhängige Untersucher wurde die ST-Streckensenkung 80 ms nach dem J-Punkt in der Ableitung mit der initial ausgeprägtesten Ischämiereaktion auf vergleichbarer maximaler Belastungsstufe ermittelt.

Als weitere Parameter dienten die Belastungskapazität bis zum Auftreten einer ST-Streckensenkung von 1 mm bzw. bis zum Abbruch wegen Angina-pectoris-Beschwerden oder Ermüdung. Ferner wurde das Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz jeweils in Ruhe und bei vergleichbarer maximaler Belastungsstufe beurteilt.

Angina-pectoris-Anfallshäufigkeit sowie Nitratverbrauch wurden von jedem Patienten täglich protokolliert. Zur

Überprüfung der Patientencompliance wurden die zurückgegebenen Tabletten und die vom Patienten angefertigten Protokolle herangezogen.

3.4 Statistik

Den statistischen Berechnungen lag der T-Test für gepaarte Proben zugrunde. Sämtliche Meßwerte sind als Einzelwert sowie als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben.

4. Ergebnisse

4.1.1 Verhalten der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung auf gleicher Belastungsstufe nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard im Vergleich zu Placebo: (Tab. 2, Abb. 3)

In beiden Prüfphasen lagen die Ausgangswerte vor Medikation ohne statistisch signifikanten Unterschied im gleichen Bereich. Sie betrugen in der Placebophase $2,25 \pm 0,48$ mm mit einem interindividuellen Schwankungsbereich von 1,5 bis 3,0 mm. Vergleichbare Werte fanden sich in der Verumphase mit einem Durchschnittswert von $2,4 \pm 0,73$ mm mit einem Schwankungsbereich von 1 bis 3,5 mm. Eine Stunde nach Medikation betrug die ST-Streckensenkung unter Placebo im Mittel $2,0 \pm 0,47$ mm und unter Molsidomin-Gaben im Mittel $0,25 \pm 0,35$ mm, entsprechend einem prozentualen Rückgang der ST-Streckensenkung von 87,5% ($p < 0,001$). Dabei ließ sich bei 6/10 Patienten eine 100%ige, bei 3/10 Patienten eine über 50%ige und bei 1/10 Patienten eine über 25%ige Wirkung nachweisen.

5 Stunden nach Medikation belief sich unter Placebogaben die ST-Streckensenkung im Mittel auf $2,25 \pm 0,67$ mm und unter Molsidomin-Behandlung auf $1,1 \pm 0,73$ mm, so daß sich ein Rückgang der ST-Streckensenkung von 51,1% ($p < 0,005$) errechnet, wobei 2/10 Patienten eine 100%ige, 4/10 Patienten eine über 50%ige und 1/10 Patienten eine über 25%ige Reduktion zeigten. Die übrigen 3/10 Patienten ließen keinen Effekt erkennen.

Pat. Nr.	Placebophase			Verumphase				
	vor Med.	1 h n. Med.	5 h n. Med.	vor Med.	1 h n. Med.	%-Ände- rung	5 h n. Med.	%-Ände- rung
1	2	2	2	2	0	-100%	2	0
2	2,5	2,5	3	3	0	-100	1	-68
3	3,0	2,0	3,5	2	0	-100	0,5	-86
4	2	2,0	1,5	2	0	-100	1,5	0
5	3	1,5	1,5	2,5	0,5	- 68	0	-100
6	2	1,5	2,0	3	0,5	- 68	1,5	-25
7	2	1,5	2,0	3,5	1,0	- 33	2	0
8	2,5	3	3,0	3	0,5	- 84	1,5	-50
9	1,5	2	2,0	2	0	-100	1,0	-50
10	2,0	2	2,0	1	0	-100	0	-100
M ⁺ SD	2,25 +0,48	2,0 +0,47	2,25 +0,67	2,40 +0,73	0,25 +0,35	- 87,5% p< 0,001	1,1 +0,73	-51,1% p< 0,005

Tab. 2:

Verhalten der ST-Streckensenkung (mm) bei 10 Patienten vor,
1 und 5 Stunden nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin
retard (Verumphase) im Vergleich zu Placebo (Placebophase).

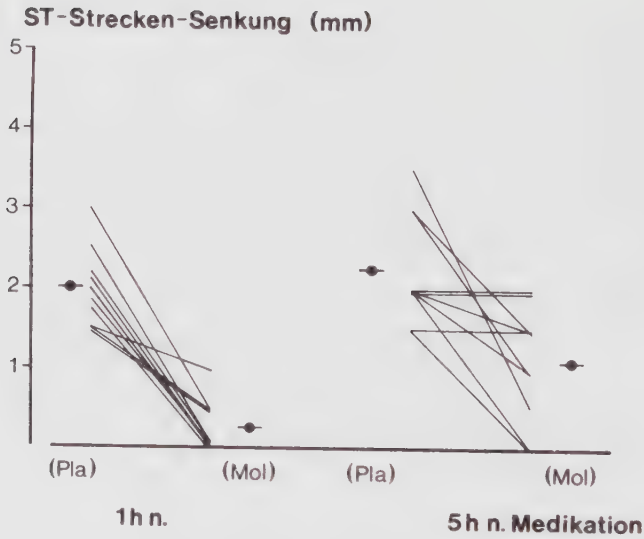


Abb. 3:

ST-Streckensenkung (mm) bei 10 Patienten 1 und 5 Stunden nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard (Mol) im Vergleich zu Placebo (Pla). Reduktion der ST-Streckensenkung 1 Stunde nach Medikation von $2,0 \pm 0,47$ auf $0,25 \pm 0,35$ mm (-87,5%, $p \leq 0,001$) und 5 Stunden nach Medikation von $2,25 \pm 0,67$ auf $1,1 \pm 0,73$ mm (-51,1%, $p \leq 0,005$).

4.1.2 Verhalten der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung auf gleicher Belastungsstufe unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard im Vergleich zu Placebo:

(Tab. 3, Abb. 4)

Die Ausgangswerte vor Medikation wiesen in beiden Prüfphasen keine statistisch signifikanten Änderungen auf. Die mittlere ST-Streckensenkung betrug vor Placebogaben $2,0 \pm 0,40$ mm mit einem Schwankungsbereich zwischen 1,5 und 3 mm und vor Molsidomin-Behandlung $2,15 \pm 0,52$ mm mit einer vergleichbaren Variationsbreite zwischen 1,5 und 3 mm.

Eine Stunde nach Medikation konnte eine mittlere ST-Streckensenkung unter Placebogaben von $1,85 \pm 0,47$ mm und unter Langzeittherapie mit Molsidomin von $0,35 \pm 0,47$ mm bestimmt werden, was einem Rückgang von 81,1% ($p < 0,001$) entspricht.

Das Ausmaß der prozentualen Reduktion lag bei 6/10 Patienten bei 100%, bei 3/10 Patienten über 50% und bei 1/10 Patienten über 25%.

Bei einer unter Placebogaben 5 Stunden nach Medikation unveränderten, durchschnittlichen ST-Streckensenkung von $2,05 \pm 0,86$ mm betrug diese unter Molsidomin-Behandlung $1,35 \pm 0,67$ mm. Das ergibt einen Rückgang von im Mittel 34% ($p < 0,025$). Bei 1/10 Patienten wurde gegenüber Placebo ein Wirkungszuwachs von 100%, bei 6/10 Patienten über 50% erreicht; 3/10 Patienten zeigten keinen Effekt mehr.

Pat. Nr.	Placebophase			Verumphase				
	vor Med.	1 h n. Med.	5 h n. Med.	vor Med.	1 h n. Med.	%-Ände- rung	5 h n. Med.	%-Ände- rung
1	2	1,5	1,5	2	1	-33	2	25
2	2	1,5	1,5	3	0	-100	2	25
3	2	2,0	2,0	2	0	-100	1	-50
4	2	1,5	2,0	1,5	0	-100	1	-50
5	2	1,5	2,0	2,5	0,5	-66	1,5	-25
6	2	2,0	2,0	2,0	0	-100	1,0	-50
7	2	2	3	2	1,0	-50	1,0	-66
8	3	3	4	3	1,0	-66	2,0	-50
9	1,5	1,5	1,5	1,5	0	-100	2,0	25
10	1,5	2,0	1,0	2	0	-100	0	-100
M [±] SD	$\begin{matrix} +2,0 \\ -0,40 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +1,85 \\ -0,47 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +2,05 \\ -0,86 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +2,15 \\ -0,52 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +0,35 \\ -0,47 \end{matrix}$	$\begin{matrix} -81,1 \\ p < 0,001 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +1,35 \\ -0,67 \end{matrix}$	$\begin{matrix} -34,1 \\ p < 0,025 \end{matrix}$

Tab. 3:

Verhalten der ST-Streckensenkung (mm) bei 10 Patienten vor, 1 und 5 Stunden nach Medikation unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard (Verumphase) im Vergleich zu Placebo (Placebophase).

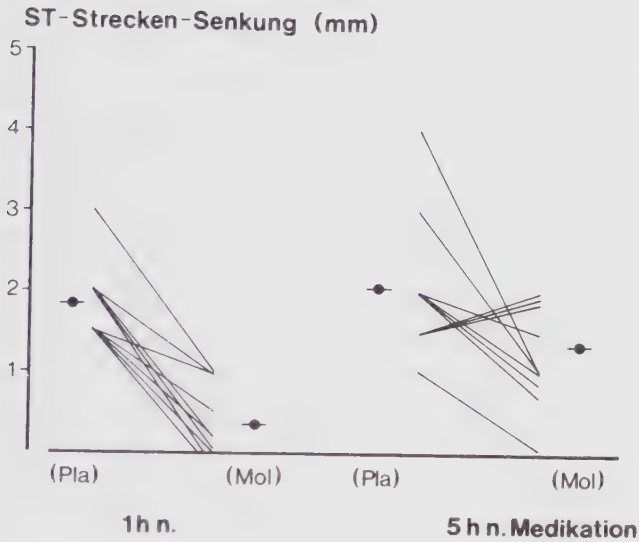


Abb. 4:

ST-Streckensenkung (mm) bei 10 Patienten 1 und 5 Stunden nach Medikation unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Mol-sidomin retard (Mol) im Vergleich zu Placebo (Pla). Reduktion der ST-Streckensenkung 1 Stunde nach Medikation von $1,85 \pm 0,47$ mm auf $0,35 \pm 0,47$ mm (-81,1%, $p \leq 0,001$) und 5 Stunden nach Medikation von $2,05 \pm 0,86$ auf $1,35 \pm 0,67$ mm (-34,1%, $p \leq 0,025$).

4.2.1 Verhalten der Belastungskapazität bis zum Auftreten einer ST-Streckensenkung von 1 mm nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard im Vergleich zu Placebo:

(Tab. 4, Abb. 5)

Die Ausgangswerte vor Medikation der jeweiligen Prüfphasen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede: In der Placebophase betrugen sie im Mittel 257 ± 120 W x min, in der Verumphase 269 ± 118 W x min.

Eine Stunde nach Verabreichung von Molsidomin retard trat bei 5/10 Patienten eine Ischämiereaktion auf. Bei einer mittleren Belastungskapazität unter Placebogaben von $218,0 \pm 50,2$ W x min wurde unter Molsidomin-Behandlung eine Steigerung auf $397,0 \pm 216,55$ W x min erreicht, entsprechend einer prozentualen Zunahme von 79% ($p < 0,001$).

Bei 1/5 Patienten war eine Zunahme von 280%, bei 1/5 Patienten über 50%, bei 2/5 Patienten über 25% und bei 1/5 Patienten unter 25% zu verzeichnen.

Die mit X gekennzeichneten übrigen 5/10 Patienten entwickelten zwar unter Placebogaben eine Ischämiereaktion, doch betrug hierbei die Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1-mm-ST-Streckensenkung 324 ± 148 W x min. Unter Molsidomin-Behandlung konnten sie ohne Auftreten einer Ischämiereaktion belastet werden; sie erreichten eine durchschnittliche Belastungskapazität von $615 \pm 429,2$ W x min, was einer Zunahme von 93% ($p < 0,001$) entspricht. Bei 3/5 Patienten wurde eine Zunahme von über 100% beobachtet; 2/5 Patienten erzielten keine weitere Steigerung.

5 Stunden nach Medikation wiesen 7/10 Patienten eine ST-Streckensenkung von 1 mm auf. Die Belastungskapazität steigerte sich von $255,71 \pm 118,44$ auf $350,7 \pm 198,7$ W x min, entsprechend einer Zunahme von 35% ($p < 0,05$). Dabei zeigten 2/7 Patienten eine Steigerung über 50%, 3/7 Patienten über 25% und 2/7 Patienten unter 25%.

Die mit X markierten 3/10 Patienten erreichten unter Placebogaben eine mittlere Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1-mm-ST-Streckensenkung von $406,6 \pm 136,6$ W x min. Unter Molsidomin-Behandlung konnten sie ohne Auftreten einer Ischämiereaktion bis zu einer Belastungskapazität von $768,3 \pm 759,8$ W x min belastet werden, entsprechend einer Zunahme gegenüber Placebogaben von 64% ($p < 0,05$). Dabei ließ 1/3 Patient eine Steigerung um 193% erkennen, bei den übrigen 2/3 Patienten wurde kein Effekt mehr beobachtet.

Pat. Nr.	Placebophase			Verumphase				
	vor Med.	1 h n. Med.	5 h n. Med.	vor Med.	1 h n. Med.	%-Ände- rung	5 h n. Med.	%-Ände- rung
1	200	200	490	200	770	280	770	57
2	560	(560)	(560)	560	1360 ^x	142 ^x	1645 ^x	193 ^x
3	300	(200)	200	300	495 ^x	147 ^x	300	50
4	200	(200)	250	200	560 ^x	180 ^x	350	40
5	300	(360)	(360)	300	360 ^x	0 ^x	360 ^x	0 ^x
6	180	180	120	150	225	25	150	25
7	200	300	300	300	360	20	360	20
8	180	180	180	180	270	50	225	25
9	150	230	250	200	360	44	300	20
10	300	(300)	(300)	300	300 ^x	0 ^x	300 ^x	0 ^x
M [±] SD	+257 -120	+218,0 -50,2 (324)	+255,71 -118,44 (406,6)	+269 -117,8	+397,0 -216,55 615x	79% p<0,001 93% p<0,001	+350,71 -198,79 768,3x	37% p<0,05 64% ^x
		-148,5	-136,1		-429,2		-759,8	

Tab. 4:

Verhalten der Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm ST-Streckensenkung (Watt x Min) bei 10 Patienten vor, 1 und 5 Stunden nach Erstverabreichung von 1 x 8 mg Molsi-domin retard (Verumphase) im Vergleich zu Placebo (Placebo-phase). Die mit x markierten Patienten entwickelten keine Ischämieereaktion. Es wurde die Belastungskapazität bis zum Abbruch wegen Ermüdung bestimmt.

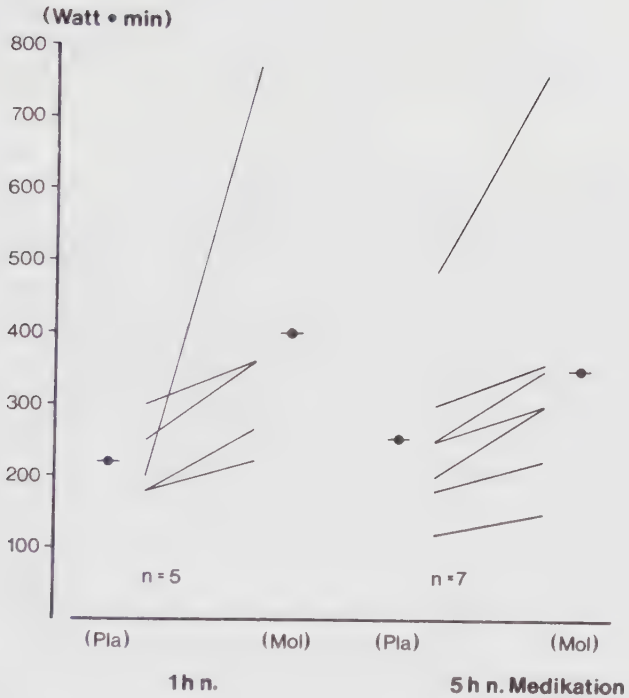


Abb. 5:

Belastungskapazität bis zum Auftreten einer ST-Strecken-senkung von 1 mm (Watt x min) bei $n = 5$ bzw. $n = 7$ Patienten 1 und 5 Stunden nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard (Mol) im Vergleich zu Placebo (Pla). 1 Stunde nach Medikation entwickelten 5/10 Patienten keine Ischämieereaktion; bei den übrigen 5/10 Patienten eine Zunahme der Belastungskapazität von $218 \pm 50,2$ 15 auf $397,0 \pm 216,55$ Watt x min ($+79$, $p < 0,001$). 5 Stunden nach Medikation wiesen 3/10 Patienten keine ST-Strecken-senkung von 1 mm auf, bei den verbliebenen 7/10 Patienten Zunahme der Belastungskapazität von $255,7 \pm 118,4$ auf $350,7 \pm 198,7$ Watt x min.

4.2.2 Verhalten der Belastungskapazität bis zum Auftreten einer ST-Streckensenkung von 1 mm unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard im Vergleich zu Placebo:

(Tab. 5, Abb. 6)

Vor der Medikation erreichten alle Patienten in beiden Prüfphasen vergleichbare Ausgangswerte, die unter Placebogaben im Mittel $257 \pm 120,4$ W x min und unter Molsidomin-Behandlung $284 \pm 115,2$ W x min betrugen.

Eine Stunde nach Medikation erhöhte sich bei den 5/10 Patienten, die unter Molsidomin-Gaben eine Ischämie-reaktion aufwiesen, die Belastungskapazität von $245,0 \pm 51,23$ auf $440,0 \pm 106,54$ W x min, was eine Steigerung von 80% ($p \leq 0,005$) bedeutet. Dabei wies 1/5 Patienten eine Zunahme von 145% auf, bei den übrigen 4/5 Patienten lag sie über 50%.

Die mit X gekennzeichneten Patienten erreichten unter Placebogaben eine Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1-mm-ST-Streckensenkung von $302 \pm 158,2$ W x min, wobei sie unter Molsidomin-Behandlung ohne Auftreten einer Ischämie-reaktion bis zu einer Belastungskapazität von 608 ± 538 W x min belastet werden konnten, entsprechend einer Zunahme von 91,2% ($p \leq 0,005$). Bei 2/5 Patienten lag die Zunahme über 100%, bei 1/5 Patienten über 50%, bei 1/5 Patienten unter 25%, bei 1/5 Patienten wurde kein Effekt beobachtet.

5 Stunden nach Medikation steigerte sich die Belastungskapazität bei den 9/10 Patienten, die unter Molsidomin-Behandlung eine ST-Streckensenkung von 1 mm aufwiesen, von $253,8 \pm 127$ auf $312,2 \pm 115,9$ W x min, entsprechend einer Zunahme von 23% ($p \leq 0,01$). Bei 3/9 Patienten betrug die Zunahme über 50%, bei 2/9 Patienten über 25%, bei 2/9 Patienten unter 25%; 2/9 Patienten ließen keinen Effekt mehr erkennen.

1/10 Patienten zeigte unter Molsidomin-Gaben keine Ischämie-reaktion; die Belastungskapazität sowohl unter Placebo- als auch unter Molsidomin-Gaben betrug 300 W x min.

Pat. Nr.	Placebophase			Verumphase				
	vor Med.	1 h n. Med.	5 h n. Med.	vor Med.	1 h n. Med.	%-Ände- rung	5 h n. Med.	%-Ände- rung
1	200	300	200	200	490	63	250	25
2	560	(560)	560	560	1550 ^x	173 ^x	560	0
3	300	300	300	300	560	86,6	360	20
4	200	(200)	200	250	560 ^x	180 ^x	300	50
5	300	(300)	300	350	360 ^x	20 ^x	240	-20
6	180	(150)	150	150	270 ^x	80 ^x	180	20
7	200	200	200	300	300	50	360	80
8	180	225	225	180	360	60	360	60
9	150	200	150	250	490	145	200	33
10	300	(300)	(300)	300	300 ^x	0 ^x	300 ^x	0 ^x
M [±] SD	+257 -120,4	+245,0 -51,23 (302) -158,2	+253,89 -127,03	+284 -115,2	+440,0 -106,54 +608x -538	80% p<0,005 91,2% p<0,005	+312,22 -115,95	23% p<0,01

Tab. 5:

Verhalten der Belastungskapazität bis zum Auftreten einer ST-Streckensenkung von 1 mm (Watt x Min) bei 10 Patienten vor, 1 und 5 Stunden nach Medikation unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard (Verumphase) im Vergleich zu Placebo (Placebophase).

Die mit x markierten Patienten entwickelten keine Ischämiereaktion. Es wurde die Belastungskapazität bis zum Abbruch wegen Ermüdung bestimmt.

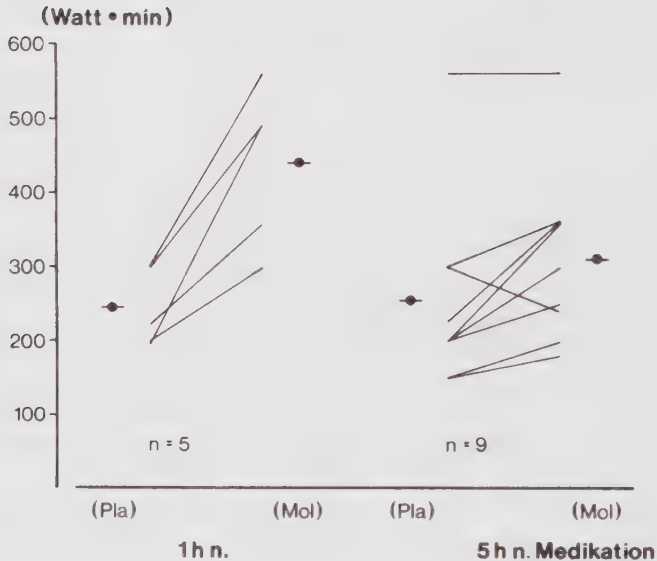


Abb. 6:

Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm ST-Streckensenkung (Watt x min) bei 10 Patienten 1 und 5 Stunden nach Medikation unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard (Mol) im Vergleich zu Placebo (Pla).

1 Stunde nach Medikation: 5/10 Patienten zeigten keine Ischämieereaktion; bei den übrigen 5/10 Patienten Zunahme der Belastungskapazität $245,0 \pm 51,23$ auf $440,0 \pm 106,54$ Watt x min (+ 80%, $p \leq 0,005$).

5 Stunden nach Medikation: 1/10 Patienten zeigte keine Ischämieereaktion, bei den verbliebenen 9/10 Patienten Zunahme der Belastungskapazität $253,8 \pm 127,1$ auf $312,2 \pm 115,95$ Watt x min (+ 23%, $p \leq 0,01$).

4.3.1 Verhalten der Belastungskapazität nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard im Vergleich zu Placebo:

(Tab. 6, Abb. 7)

Bei der Ergometrie vor Medikation brachen die Patienten in beiden Prüfphasen wegen Angina-pectoris-Symptomatik ab; sie erreichten eine mittlere Belastungskapazität von $531 \pm 331,2$ W x min. Eine Stunde nach Verabreichung von Placebo gaben bei Abbruch der Belastung ebenfalls alle Patienten Angina-pectoris-Beschwerden an; die mittlere Belastungskapazität betrug 544 ± 329 W x min.

Eine Stunde nach Verabreichung von Molsidomin konnten alle Patienten beschwerdefrei belastet werden. Als Abbruchgrund nannten alle Patienten allgemeine Erschöpfung. Sie erreichten eine mittlere Belastungskapazität von 622 ± 349 W x min, entsprechend einer Steigerung um 14,5% ($p < 0,05$). Bei 1/10 Patienten lag die Zunahme über 50%, bei 2/10 Patienten über 25%, bei 2/10 Patienten unter 25%; die übrigen 5/10 Patienten ließen keine Zunahme erkennen.

5 Stunden nach Medikation traten unter Placebogaben bei einer mittleren Belastungskapazität von 531 ± 331 W x min bei allen Patienten Angina-pectoris-Beschwerden auf, nach Verabreichung von Molsidomin brachen 5/10 Patienten wegen Angina-pectoris-Symptomatik und die verbliebenen 5/10 Patienten wegen allgemeiner Erschöpfung ab. Bei einer mittleren Belastungskapazität von 573 ± 409 W x min wurde keine statistisch signifikante Steigerung erzielt. Dabei zeigten 3/10 Patienten eine Zunahme unter 25%, die übrigen 7/10 Patienten ließen keinen Effekt erkennen.

Pat. Nr.	Placebophase			Verumphase				
	vor Med.	1 h n. Med.	5 h n. Med.	vor Med.	1 h n. Med.	%-Ände- rung	5 h n. Med.	%-Änderung
1	850	850	850	850	1010	18,8	850	0
2	1360	1360	1360	1360	1360	0	1645	20,9
3	430	430	430	430	495	15,1	495	15,1
4	430	430	430	430	560	30	495	15,1
5	360	360	360	360	360	0	360	0
6	270	270	270	270	270	0	270	0
7	430	430	430	430	560	30	430	0
8	450	450	450	450	450	0	450	0
9	430	560	430	430	850	51,7	430	0
10	300	300	300	300	300	0	300	0
M ⁺ SD	⁺⁵³¹ -331,2	⁺⁵⁴⁴ -329	⁺⁵³¹ -331	⁺⁵³¹ -331,2	⁺⁶²² -349	14,5% p<0,05	⁺⁵⁷³ -409	5,1% n.s.

Tab. 6:

Verhalten der Belastungskapazität bei 10 Patienten vor,
1 und 5 Stunden nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin
retard (Verumphase) im Vergleich zu Placebo (Placebophase).

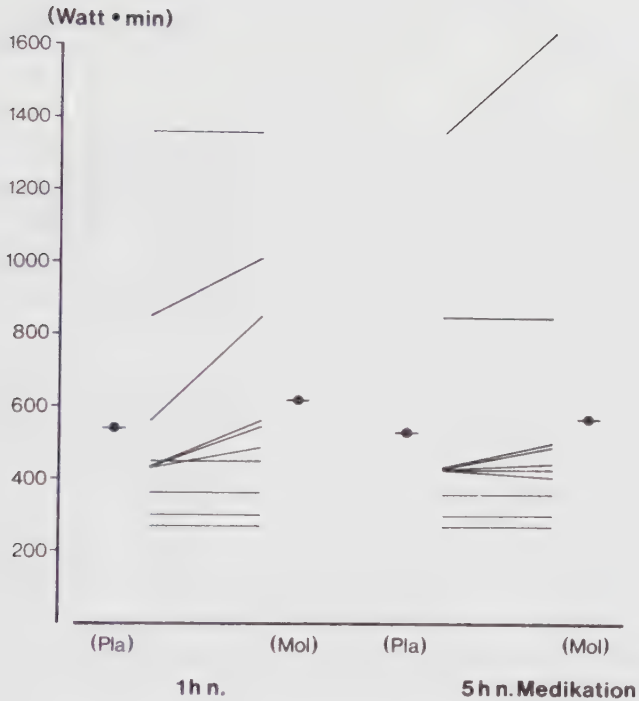


Abb. 7:
Belastungskapazität (Watt x min) bei 10 Patienten 1 und 5 Stunden nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard (Mol) im Vergleich zu Placebo (Pla). Zunahme der Belastungskapazität 1 Stunde nach Medikation von 544 ± 329 auf 622 ± 349 Watt x min (+ 14%, $p \leq 0,05$) und 5 Stunden nach Medikation von 531 ± 331 auf 573 ± 409 Watt x min (+ 5,1%, n.s.).

4.3.2 Verhalten der Belastungskapazität unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard im Vergleich zu Placebo:

(Tab. 7, Abb. 8)

In beiden Prüfphasen brachen vor Medikation wiederum alle Patienten wegen Angina-pectoris-Symptomatik ab. Die mittlere Belastungskapazität belief sich auf $531 \pm 331,2$ W x min. Eine Stunde nach Verabreichung von Placebo traten bei allen Patienten bei Abbruch Beschwerden auf; sie erreichten eine mittlere Belastungskapazität von 518 ± 338 W x min.

Eine Stunde nach Verabreichung von Molsidomin konnten alle Patienten beschwerdefrei belastet werden; die Belastungskapazität steigerte sich auf 697 ± 422 W x min, entsprechend einer Zunahme von 31,1% ($p \leq 0,05$). 1/10 Patienten zeigte eine Zunahme von 236%, 4/10 Patienten eine solche über 25%, 1/10 Patienten unter 25%; bei 4/10 Patienten konnte keine Steigerung erzielt werden.

5 Stunden nach Medikation von Placebo gaben alle Patienten als Abbruchgrund Angina-pectoris-Symptomatik an, wobei eine mittlere Belastungskapazität von 518 ± 338 W x min erreicht wurde. Unter Molsidomin-Behandlung brachen 5/10 Patienten wegen Beschwerden ab, die übrigen 5/10 Patienten beendeten die Ergometrie wegen allgemeiner Erschöpfung. Bei einer mittleren Belastungskapazität von 570 ± 324 W x min wurde eine Zunahme um 10% ($p \leq 0,05$) beobachtet. 1/10 Patienten ließ eine Zunahme über 50%, 2/10 Patienten eine solche über 25% erkennen; bei den übrigen 7/10 Patienten wurde keine Steigerung erzielt.

Pat. Nr.	Placebophase			Verumphase				
	vor Med.	1 h n. Med.	5 h n. Med.	vor Med.	1 h n. Med.	%-Ände- rung	5 h n. Med.	%-Änderung
1	850	850	850	850	1170	38	850	0
2	1360	1360	1360	1360	1550	14	1360	0
3	430	430	430	430	560	30,2	560	30,2
4	430	430	430	430	560	30,2	430	0
5	360	360	360	360	360	0	360	0
6	270	270	270	270	270	0	270	0
7	430	430	430	430	560	30,2	560	30
8	450	450	450	450	450	0	450	0
9	430	300	300	430	1010	236	560	86,6
10	300	300	300	300	300	0	300	0
M ⁺ SD	+531 -331,2	+518 -338	+518 -338	+531 -331,2	+679 -424	31,1% p<0,05	+570 -324	10% p<0,05

Tab. 7:

Verhalten der Belastungskapazität bei 10 Patienten vor,
1 und 5 Stunden nach Medikation unter Langzeittherapie
mit 3 x 8 mg Molsidomin retard (Verumphase) im Ver-
gleich zu Placebo (Placebophase).

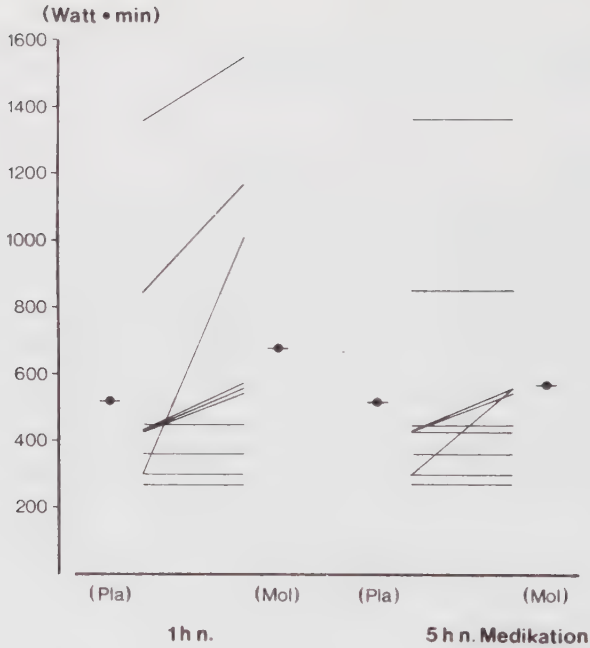


Abb. 8:

Belastungskapazität (Watt x Min) bei 10 Patienten 1 und 5 Stunden nach Medikation unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard (Mol) im Vergleich zu Placebo (Pla). Zunahme der Belastungskapazität 1 Stunde nach Medikation von 518 ± 338 auf 679 ± 424 (+ 31,1%, $p \leq 0,05$) und 5 Stunden nach Medikation: 518 ± 338 auf 570 ± 324 (+ 10%, $p \leq 0,05$).

4.4 Verhalten der Angina-pectoris-Anfallshäufigkeit unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard im Vergleich zu Placebo:

(Tab. 8)

Unter Placebogaben wurde eine Angina-pectoris-Anfallshäufigkeit von im Mittel $6,9 \pm 2,51$ Anfälle pro Woche registriert, 6/10 Patienten erlitten maximal 8-10 Anfälle pro Woche, bei den übrigen 4/10 Patienten traten 3-6 Anfälle pro Woche auf.

Während der Langzeitbehandlung wurde eine durchschnittliche Angina-pectoris-Anfallshäufigkeit von $0,4 \pm 0,51$ Anfälle pro Woche ermittelt, entsprechend einer Reduktion von 94,2% ($p < 0,001$). Dabei berichteten 4/10 Patienten über maximal einen Anfall pro Woche; die übrigen 6/10 Patienten waren beschwerdefrei. Das bedeutet für 6/10 Patienten einen Rückgang der Angina-pectoris-Anfallshäufigkeit von 100% und für 4/10 Patienten von über 50%.

Pat. Nr.	Verumphase	Placebophase	%-Änderung
1	0	6	-100
2	0	8	-100
3	1	10	-90
4	1	9	-88
5	0	3	-100
6	1	8	-87,5
7	1	8	-87,5
8	0	5	-100
9	0	9	-100
10	0	3	-100
M [±] SD	0,4 [±] 0,51	6,9 [±] 2,51	-94,2 p<0,005

Tab. 8:

Verhalten der Angina pectoris-Anfallshäufigkeit pro Woche bei 10 Patienten unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard (Verumphase) im Vergleich zu Placebo (Placebophase).

4.5 Verhalten des Nitratverbrauchs unter Langzeitbehandlung mit 3 x 8 mg Molsidomin retard im Vergleich zu Placebo: (Tab. 9, Abb. 9)

Unter Placebo wurden durchschnittlich $3,0 \pm 2,0$ Kapseln pro Woche verbraucht, bei 8/10 Patienten variierte der Bedarf zwischen 3 - 6 Kapseln pro Woche, 2/10 Patienten nahmen keine Kapseln ein trotz des Hinweises zu Beginn der Studie auf eine sofortige Anfallscouplierung mit kurz-wirksamen Nitraten.

Unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard verringerte sich der Nitratverbrauch auf $0,5 \pm 0,5$ Kapseln pro Woche, was einem Rückgang von 83% ($p < 0,005$) entspricht. 5/10 Patienten benötigten maximal 1 Kapsel pro Woche; die übrigen 5/10 Patienten nahmen keine kurz-wirksamen Nitrate ein. Ein Rückgang des Nitrat-Kapsel-Verbrauchs von 100% wurde bei 3/10 Patienten und von über 50% bei 5/10 Patienten erzielt; 2/10 Patienten zeigten keinen Effekt, da sie auch unter Placebogaben keine Nitrat-Kapsel benötigten.

Pat. Nr.	Verumphase	Placebophase	%-Änderung
1	1	2	- 50
2	0	4	-100
3	1	4	- 75
4	1	5	- 80
5	0	0	
6	0	4	-100
7	1	2	- 50
8	0	3	-100
9	1	6	- 83
10	0	0	
M [±] SD	1,5 ± 0,52	3,0 ± 2,0	- 83% p < 0,005

Tab. 9:

Verhalten des Nitratkapselverbrauchs pro Woche bei 10 Patienten unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard (Verumphase) im Vergleich zu Placebo (Placebophase).

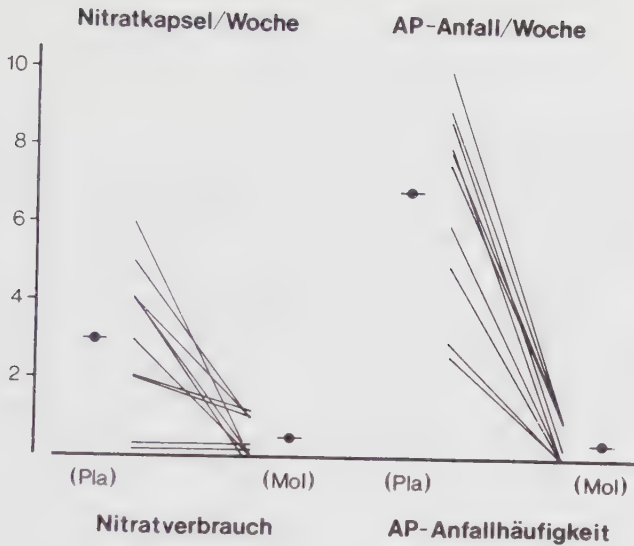


Abb. 9:

Nitratkapselverbrauch pro Woche bzw. Angina-pectoris-Anfallshäufigkeit pro Woche von 10 Patienten unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard (Mol) im Vergleich zu Placebo (Pla).

Rückgang des Nitratkapselverbrauchs pro Woche von $3,0 \pm 2,0$ auf $0,5 \pm 0,5$ Kapseln pro Woche (-83% , $p \leq 0,005$) und Abnahme der Angina-pectoris-Anfallshäufigkeit pro Woche von $6,9 \pm 2,51$ auf $0,4 \pm 0,51$ Anfälle pro Woche ($-94,2\%$, $p \leq 0,005$).

4.6.1.1 Verhalten des arteriellen Blutdrucks in Ruhe nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard im Vergleich zu Placebo:

(Tab. 10a, b, Abb. 10, 11)

Vor Medikation betrug der arterielle Blutdruck in beiden Prüfphasen im Mittel $131 \pm 12,8$ / 85 ± 9 mm Hg.

Eine Stunde nach Medikation wurde ein Durchschnittswert von 133 ± 15 / 88 ± 8 mm Hg gemessen. Unter der Molsidomin-Behandlung ging der Blutdruck auf im Mittel 124 ± 19 / 84 ± 8 mm Hg zurück, entsprechend einer Reduktion der systolischen Werte um 6% ($p < 0,05$); bezüglich der diastolischen Werte ergab sich keine statistisch signifikante Änderung. Bei 9/10 Patienten lag die Abnahme der systolischen Werte unter 25%, 1/10 Patienten zeigte eine Zunahme von 20%. Bezüglich der diastolischen Werte ließen 2/10 Patienten keinen Effekt, 6/10 Patienten eine Abnahme unter 25% und 2/10 Patienten eine Zunahme unter 25% erkennen.

5 Stunden nach Medikation ergab sich unter Placebogaben ein Mittelwert von 136 ± 13 / 85 ± 9 mm Hg.

Unter der Molsidomin-Behandlung sank der Blutdruck auf im Mittel 125 ± 14 / 83 ± 12 mm Hg ab. Dabei zeigte der systolische Wert eine Abnahme um 8% ($p < 0,01$). 2/10 Patienten wiesen keine Änderung des systolischen Blutdruckverhaltens auf; 2/10 Patienten ließen eine Zunahme unter 25% und 6/10 Patienten eine Abnahme unter 25% erkennen. Der diastolische Blutdruck wies keine Schwankungen auf. Bei 2/10 Patienten blieb der diastolische Blutdruck unbeeinflusst; 2/10 Patienten zeigten eine Zunahme unter 25% und 5/10 Patienten eine Abnahme unter 25%.

Pat. Nr.	Placebophase			Verumphase				
	vor Med.	1 h n. Med.	5 h n. Med.	vor Med.	1 h n. Med.	%-Ände- rung	5 h n. Med.	%-Änderung
1	110	110	120	110	90	-18	100	-16
2	130	130	140	130	120	- 7	120	14
3	130	130	130	130	120	- 7	120	- 7
4	130	130	130	130	120	- 7	130	0
5	150	145	160	150	140	- 3	130	-18
6	150	155	150	150	150	- 3	140	- 6
7	120	120	125	120	145	20	140	12
8	120	120	120	120	100	-17	110	- 8
9	140	155	140	140	130	-16	140	0
10	130	130	140	130	120	- 7	120	-14
$\bar{M} \pm SD$	$\begin{matrix} 131 \\ \pm 12,8 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 133 \\ \pm 15 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 136 \\ \pm 13 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 131 \\ \pm 12,8 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 124 \\ \pm 19 \end{matrix}$	$\begin{matrix} - 6\% \\ p < 0,05 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 125 \\ \pm 14 \end{matrix}$	$\begin{matrix} - 8\% \\ p < 0,01 \end{matrix}$

Tab. 10 a:

Verhalten des systolischen Blutdrucks in Ruhe bei 10 Patienten vor, 1 und 5 Stunden nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard (Verumphase) im Vergleich zu Placebo (Placebophase).

Pat. Nr.	Placebophase			Verumphase				
	vor Med.	1 h n. Med.	5 h n. Med.	vor Med.	1 h n. Med.	%-Änderung	5 h n. Med.	%-Änderung
1	85	90	85	85	80	-11	70	-17,6
2	80	90	80	80	80	-11	80	0
3	80	80	80	80	80	0	70	-12,5
4	90	80	90	90	90	12,5	85	- 5,5
5	95	85	95	95	80	- 5,8	80	-15
6	75	80	75	75	85	6,2	80	6,6
7	75	85	75	75	80	- 5,8	95	26
8	75	90	75	75	70	-22,2	70	- 6,6
9	100	105	100	100	100	- 4,7	105	5
10	90	90	90	90	90	0	90	0
M ⁺ SD	85 + 9	88 + 8	85 + 9	85 + 9	84 + 8	- 4,5% n.s.	83 +12	- 2,3% n.s.

Tab. 10 b:

Verhalten der diastolischen Blutdruckwerte in Ruhe bei 10 Patienten vor, 1 und 5 Stunden nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard (Verumphase) im Vergleich zu Placebo (Placebophase).

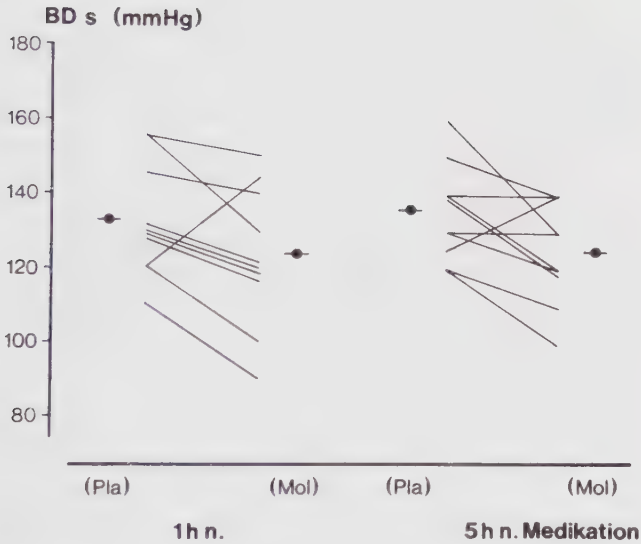


Abb. 10:

Systolischer Blutdruck in Ruhe (BDs mmHg) bei 10 Patienten 1 und 5 Stunden nach Erstverabreichung von 8 mg Mol-sidomin retard (Mol) im Vergleich zu Placebo (Pla). Abnahme des systolischen Blutdrucks 1 Stunde nach Medikation von 133 ± 15 auf 124 ± 19 mmHg (-6%, $p \leq 0,05$) und 5 Stunden nach Medikation von 136 ± 13 auf 125 ± 14 mmHg (-8%, $p \leq 0,01$).

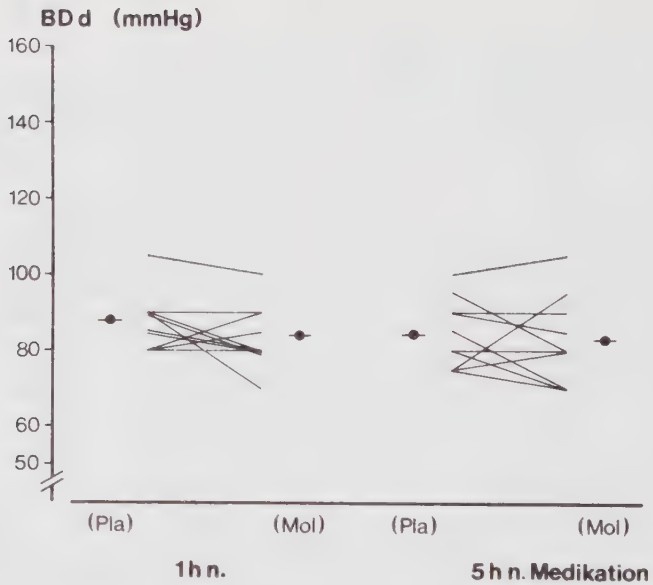


Abb. 11:

Diastolischer Blutdruck in Ruhe (BDd mmHg) bei 10 Patienten 1 und 5 Stunden nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard (Mol) im Vergleich zu Placebo (Pla). 1 und 5 Stunden nach Medikation keine statistisch signifikante Änderung.

4.6.1.2 Verhalten des arteriellen Blutdrucks bei Belastungsabbruch nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard im Vergleich zu Placebo:

(Tab. 11a, b, Abb. 12, 13)

Als Ausgangswert wurde vor Medikation in beiden Prüfphasen ein Mittelwert von $175 \pm 24 / 100 \pm 11$ mm Hg bestimmt. Eine Stunde nach Medikation lagen die Blutdruckwerte unter Placebogaben im Mittel bei $176 \pm 24 / 101 \pm 11$ mm Hg.

Unter Verabreichung von Molsidomin konnten keine wesentlichen Veränderungen des Blutdruckverhaltens beobachtet werden; er betrug im Mittel $183 \pm 27 / 96 \pm 11$ mm Hg. Hinsichtlich der systolischen Blutdruckwerte ließen 2/10 Patienten keine Änderung, 4/10 Patienten eine Abnahme unter 25%, 1/10 Patienten eine Zunahme über 25% und 3/10 Patienten eine solche unter 25% beobachten. Der diastolische Blutdruck blieb bei 3/10 Patienten unbeeinflusst; 2/10 Patienten ließen eine Zunahme unter 25% erkennen, die übrigen 5/10 Patienten wiesen eine Abnahme unter 25% auf.

5 Stunden nach Medikation unter Placebo belief sich der Blutdruck auf im Mittel $186 \pm 20 / 100 \pm 11$ mm Hg. Unter Molsidomin konnten wiederum keine statistisch signifikanten Schwankungen erkannt werden, der Blutdruck betrug $183 \pm 25 / 93 \pm 16$ mm Hg. Hinsichtlich der systolischen Blutdruckwerte wurde bei 1/10 Patienten keine Änderung festgestellt, bei 7/10 Patienten eine Erhöhung unter 25%, bei 2/10 Patienten eine Abnahme unter 25%. Bezüglich der diastolischen Werte wurde bei 3/10 Patienten kein Blutdruckeffekt beobachtet, eine Zunahme unter 25% bei 2/10 Patienten, eine Abnahme unter 25% bei 3/10 Patienten und eine solche über 25% bei 2/10 Patienten.

Pat. Nr.	Placebophase			Verumphase				
	vor Med.	1 h n. Med.	5 h n. Med.	vor Med.	1 h n. Med.	%-Ände- rung	5 h n. Med.	%-Änderung
1	170	170	160	170	160	- 5	150	- 6
2	180	180	190	180	220	22	230	21
3	200	200	200	200	200	0	200	0
4	180	170	190	180	170	0	180	5
5	200	200	210	200	170	-15	190	9
6	200	200	210	200	220	10	190	9
7	170	175	170	170	160	- 8	160	6
8	160	170	160	160	145	-14	145	9,3
9	170	170	170	170	210	23	190	- 11
10	120	120	200	120	170	41	190	5
M [±] SD	175 ± 24,2	176 ± 24	186 ± 20	175 ± 24,2	183 ± 27	3% n.s.	183 ± 25	- 16% n.s.

Tab. 11 a:

Verhalten des systolischen Blutdrucks bei Belastungsab-
bruch bei 10 Patienten vor, 1 und 5 Stunden nach Erst-
verabreichung von 8 mg Molsidomin retard (Verumphase)
im Vergleich zu Placebo (Placebophase).

Pat. Nr.	Placebophase			Verumphase				
	vor Med.	1 h n. Med.	5 h n. Med.	vor Med.	1 h n. Med.	%-Ände- rung	5 h n. Med.	%-Änderung
1	100	100	100	100	100	0	70	-30
2	100	100	100	100	90	-10	70	-30
3	110	110	110	110	90	-18	100	-9
4	90	90	90	90	100	11	100	11
5	95	95	100	100	95	0	90	-10
6	100	100	90	90	85	-15	90	0
7	90	90	85	85	90	0	95	11
8	90	90	95	95	80	-11	80	-15
9	130	130	110	110	115	-11,5	110	0
0	100	100	120	120	110	10	120	0
+SD	+100 -11	+101 -12	+100 -11	+100 -11	+96 -11	-4,9% n.s.	+93 -16	7% p<0,05

Tab. 11 b:

Verhalten des diastolischen Blutdrucks bei Belastungsab-
bruch bei 10 Patienten vor, 1 und 5 Stunden nach Erst-
verabreichung von 8 mg Molsidomin retard (Verumphase)
im Vergleich zu Placebo (Placebophase).

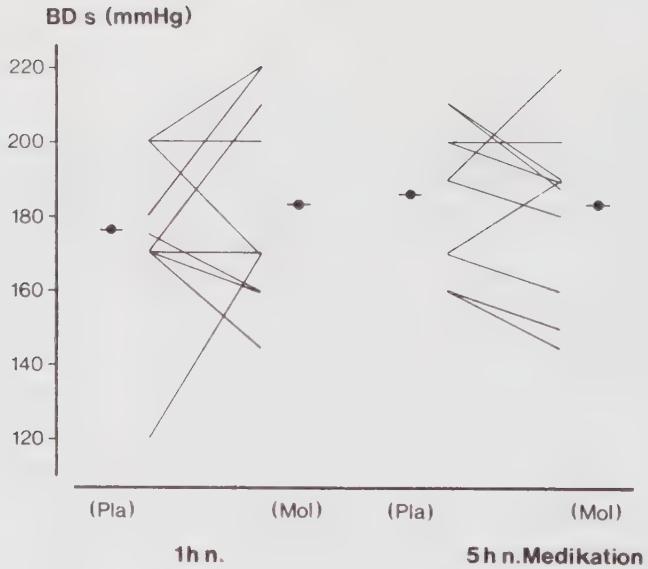


Abb. 12:

Systolischer Blutdruck bei Belastungsabbruch (BDs mmHg) bei 10 Patienten 1 und 5 Stunden nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard (Mol) im Vergleich zu Placebo (Pla).

1 und 5 Stunden nach Medikation keine statistisch signifikante Änderung.

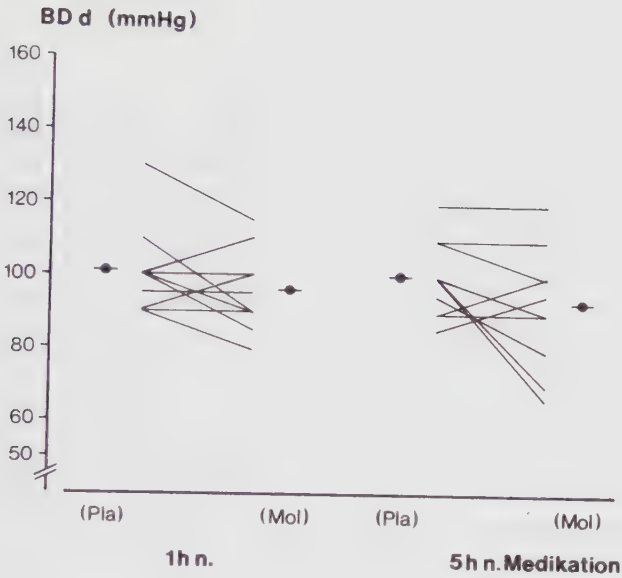


Abb. 13:

Diastolischer Blutdruck bei Belastungsabbruch (BDs mmHg) bei 10 Patienten 1 und 5 Stunden nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard (Mol) im Vergleich zu Placebo (Pla).

Abnahme des diastolischen Blutdrucks 1 Stunde nach Medikation von 101 ± 12 auf 96 ± 11 mmHg ($- 4,9\%$, n.s.) und 5 Stunden nach Medikation von 100 ± 11 auf 93 ± 16 mmHg ($- 7\%$, $p < 0,05$).

4.6.2.1 Verhalten des arteriellen Blutdrucks in Ruhe unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard im Vergleich zu Placebo:

(Tab. 12a, b, Abb. 14, 15)

Vor Medikation lagen in beiden Prüfphasen die Blutdruckwerte im Mittel bei 133 ± 18 / 88 ± 7 mm Hg. Unter Placebogaben wurde eine Stunde nach Medikation ein Mittelwert von 133 ± 17 / 88 ± 8 mm Hg gemessen. Eine Stunde nach Medikation von Molsidomin wurde bei einem Mittelwert von 132 ± 11 / 85 ± 10 mm Hg keine wesentliche Änderung festgestellt. Die systolischen Blutdruckwerte blieben bei 1/10 Patienten unverändert; bei 5/10 Patienten ließ sich eine Zunahme unter 25%, bei 4/10 Patienten eine Abnahme unter 25% erkennen. Bei 2/10 Patienten erfolgte hinsichtlich des diastolischen Blutdruckwerts keine Änderung; 3/10 Patienten zeigten eine Zunahme unter 25%, die übrigen 5/10 Patienten eine Abnahme unter 25%.

5 Stunden nach Medikation fand sich unter Placebo ein Blutdruckwert von im Mittel 137 ± 13 / 86 ± 8 mm Hg. Die Verabreichung von Molsidomin retard führte nach 5 Stunden bei einem Mittelwert von 141 ± 14 / 87 ± 11 mm Hg zu keiner wesentlichen Änderung des Blutdruckverhaltens. Bei 2/10 Patienten änderten sich die systolischen Blutdruckwerte nicht; bei 5/10 Patienten kam es zu einer Erhöhung unter bzw. von 25%, bei den übrigen 3/10 Patienten zu einer Abnahme unter 25%. Hinsichtlich der diastolischen Blutdruckwerte konnte bei 3/10 Patienten keine Änderung ermittelt werden; bei 4/10 Patienten kam es zu einer Zunahme unter bzw. von 25%, bei 3/10 Patienten zu einer Abnahme unter 25%.

Pat. Nr.	Placebophase			Verumphase				
	vor Med.	1 h n. Med.	5 h n. Med.	vor Med.	1 h n. Med.	%-Ände- rung	5 h n. Med.	%-Änderung
1	110	110	120	110	120	9	120	0
2	120	120	130	120	130	8	140	7
3	120	120	120	120	130	8	150	25
4	130	130	130	130	120	-7,6	150	25
5	160	160	160	160	150	-6	130	-18
6	165	160	150	160	150	-6	130	-13
7	140	140	140	140	130	-7	160	14
8	120	120	130	120	120	0	130	0
9	150	150	140	150	130	6	160	14
10	120	120	150	120	140	16,6	140	-6
M ⁺ SD	$\begin{smallmatrix} 133 \\ + 18 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 133 \\ + 17 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 137 \\ + 13 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 133 \\ + 18 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 132 \\ + 11 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 0,7\% \\ \text{n.s.} \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 141 \\ + 14 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 3\% \\ \text{n.s.} \end{smallmatrix}$

Tab. 12 a:

Verhalten des systolischen Blutdrucks in Ruhe bei 10 Patienten vor, 1 und 5 Stunden nach Medikation unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard (Verumphase) im Vergleich zu Placebo (Placebophase).

Pat. Nr.	Placebophase			Verumphase				
	vor Med.	1 h n. Med.	5 h n. Med.	vor Med.	1 h n. Med.	%-Ände- rung	5 h n. Med.	%-Änderung
1	100	100	80	100	80	-20	80	0
2	90	90	90	90	90	0	80	-11
3	80	80	80	80	90	12,5	100	25
4	80	80	80	80	90	12,5	90	12,5
5	100	100	80	100	90	-10	80	0
6	85	85	75	85	70	-17,6	70	-6,6
7	85	85	90	85	80	-5,8	100	11
8	80	80	90	90	70	-12,5	75	-16,6
9	90	90	100	100	100	11	100	0
10	90	90	90	90	90	0	95	5,5
M [±] SD	$\begin{smallmatrix} 88 \\ +7 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 89 \\ +8 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 86 \\ +8 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 88 \\ +7 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 85 \\ +10 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} -3,4\% \\ \text{n.s.} \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 87 \\ +11 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 1,1\% \\ \text{n.s.} \end{smallmatrix}$

Tab. 12 b:

Verhalten des diastolischen Blutdrucks in Ruhe bei 10 Patienten vor, 1 und 5 Stunden nach Medikation unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard (Verumphase) im Vergleich zu Placebo (Placebophase).

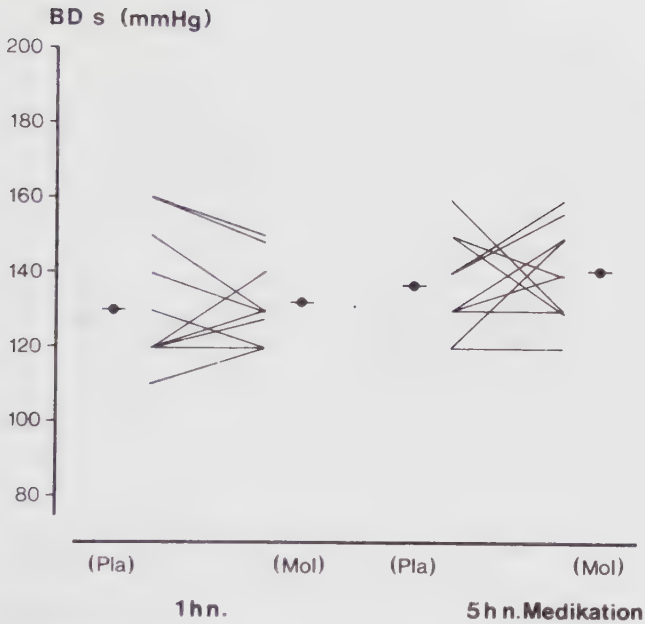


Abb. 14:

Systolischer Blutdruck in Ruhe (BDs mmHg) bei 10 Patienten 1 und 5 Stunden nach Medikation unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard (Mol) im Vergleich zu Placebo (Pla).

1 und 5 Stunden nach Medikation keine statistisch signifikante Änderung.

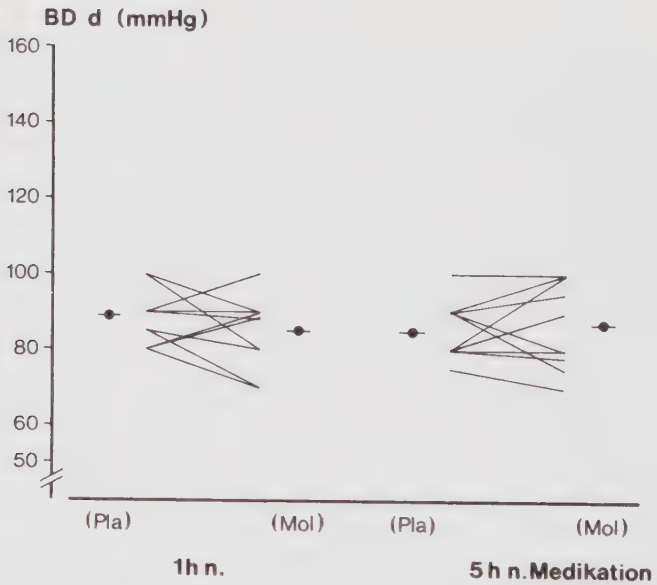


Abb. 15:

Diastolischer Blutdruck in Ruhe (BDd mmHg) bei 10 Patienten 1 und 5 Stunden nach Medikation unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard (Mol) im Vergleich zu Placebo (Pla).

1 und 5 Stunden nach Medikation keine statistisch signifikante Änderung.

4.6.2.2 Verhalten des arteriellen Blutdrucks bei Belastungsabbruch unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard im Vergleich zu Placebo:

(Tab. 13a, b, Abb. 16, 17)

Vor der Medikation wurden Blutdruckwerte von durchschnittlich 185 ± 18 / 101 ± 10 mm Hg gemessen.

Eine Stunde nach Verabreichung von Placebo lag der Blutdruckwert im Mittel bei 176 ± 21 / 102 ± 13 mm Hg. Unter Molsidomin-Gaben kam es bei einem Mittelwert von 192 ± 27 / 101 ± 10 mm Hg zu einer geringen Zunahme, die bezüglich der systolischen Blutdruckwerte mit 9 % statistisch signifikant war ($p < 0,01$). 1/10 Patienten ließ keinen Effekt auf den systolischen Blutdruck erkennen; bei 1/10 Patienten wurde eine Abnahme unter 25%, bei den übrigen 8/10 Patienten eine Zunahme unter bzw. von 25% beobachtet. Die diastolischen Blutdruckwerte zeigten nur eine geringe Steigerung: eine Zunahme unter 25% konnte bei 2/10 Patienten und eine Abnahme unter 25% bei 4/10 Patienten beobachtet werden. Die übrigen 4/10 Patienten ließen keinen Effekt auf den diastolischen Blutdruck erkennen.

5 Stunden nach Verabreichung von Placebo belief sich der Blutdruckwert im Mittel auf 185 ± 18 / 101 ± 10 mm Hg; unter Molsidomin-Gaben konnte bei einem Mittelwert von 194 ± 28 / 102 ± 10 mmHg ebenfalls keine wesentliche Änderung des Blutdrucks beobachtet werden, wobei bei 1/10 Patienten der Blutdruck unverändert blieb; bei 3/10 Patienten wurde eine Abnahme unter 25%, bei 6/10 Patienten eine Zunahme unter 25% erzielt. Bezüglich der diastolischen Blutdruckwerte konnte bei 4/10 Patienten keine Änderung erzielt werden, bei 4/10 Patienten wurde eine Zunahme unter 25%, bei 2/10 Patienten eine Abnahme unter 25% ermittelt.

Pat. Nr.	Placebophase			Verumphase				
	vor Med.	1 h n. Med.	5 h n. Med.	vor Med.	1 h n. Med.	%-Ände- rung	5 h n. Med.	%-Änderung
1	160	160	160	160	160	0	160	0
2	200	180	200	200	190	5	190	- 5
3	170	160	170	170	200	25	200	17,6
4	190	170	190	190	200	17,6	220	15,8
5	200	210	200	200	240	14	240	20
6	200	210	200	200	220	4,7	220	10
7	160	160	160	160	190	18	180	12,5
8	190	150	190	190	160	6	150	-21
9	170	180	170	170	200	11	190	11,8
10	210	180	210	210	160	-11	190	- 9,5
M [±] SD	$\begin{smallmatrix} +185 \\ -18 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +176 \\ -21 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +185 \\ -18 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +185 \\ -18 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +192 \\ -27 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 9\% \\ p\ 0,01 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +194 \\ -28 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 4,8 \\ n.s. \end{smallmatrix}$

Tab. 13 a:

Verhalten des systolischen Blutdrucks bei Belastungsab-
bruch bei 10 Patienten vor, 1 und 5 Stunden nach Medika-
tion unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin
retard (Verumphase) im Vergleich zu Placebo (Placebo-
phase).

Pat. Nr.	Placebophase			Verumphase				
	vor Med.	1 h n. Med.	5 h n. Med.	vor Med.	1 h n. Med.	%-Ände- rung	5 h n. Med.	%-Änderung
1	110	110	100	110	95	-13,6	100	0
2	100	100	100	100	100	0	100	0
3	100	100	100	100	100	0	100	0
4	90	80	90	90	100	25	100	11
5	100	110	100	100	100	- 9	110	10
6	100	100	100	100	100	0	100	0
7	90	90	90	90	100	11	100	11
8	90	90	90	90	80	-11	80	-11
9	115	120	115	115	120	0	120	4,3
0	120	120	120	120	110	- 8,3	110	- 8,3
+SD	+101 - 10	+102 - 13	+101 - 10	+101 - 9	+101 - 10	-0,9% n.s.	+102 - 10	0,9% n.s.

Tab. 13 b:

Verhalten des diastolischen Blutdrucks bei Belastungs-
abbruch bei 10 Patienten vor, 1 und 5 Stunden nach Medi-
kation unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin
retard (Verumphase) im Vergleich zu Placebo (Placebo-
phase).

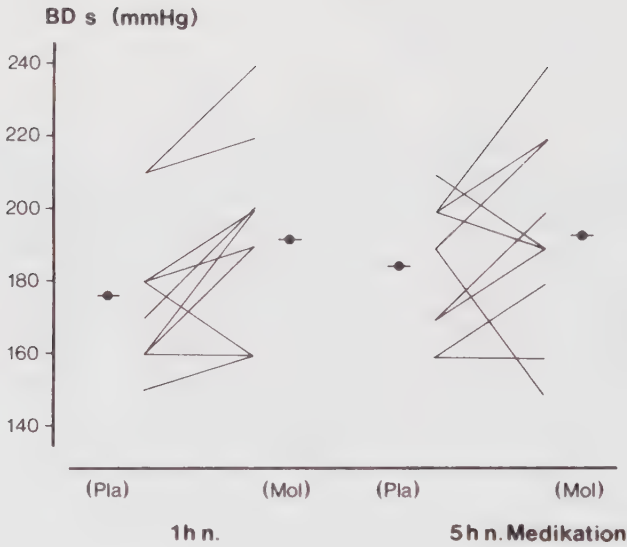


Abb. 16:

Systolischer Blutdruck bei Belastungsabbruch (BDs mmHg) bei 10 Patienten 1 und 5 Stunden nach Medikation unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard (Mol) im Vergleich zu Placebo (Pla).

Zunahme des systolischen Blutdrucks 1 Stunde nach Medikation von 178 ± 21 auf 192 ± 27 mmHg (+ 9%, $p < 0,01$) und 5 Stunden nach Medikation von 185 ± 18 auf 194 ± 28 mmHg (+ 4,8%, n.s.).

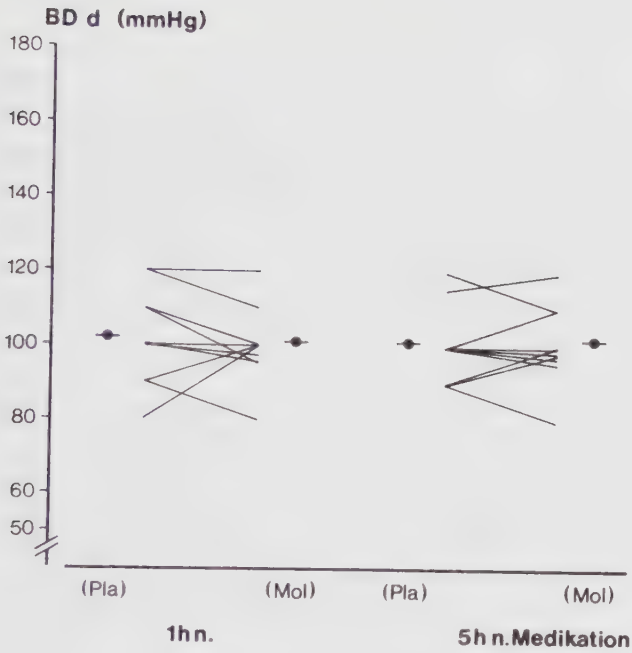


Abb. 17

Diastolischer Blutdruck bei Belastungsabbruch bei 10 Patienten 1 und 5 Stunden nach Medikation unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard (Mol) im Vergleich zu Placebo (Pla).

1 und 5 Stunden nach Medikation keine statistisch signifikante Änderung.

4.7.1.1 Verhalten der Herzfrequenz in Ruhe nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard im Vergleich zu Placebo:

(Tab. 14, Abb. 18)

Vor der Medikation betrug die Herzfrequenz in beiden Prüfphasen im Mittel 67 ± 10 S/min.

1 Stunde nach Medikation konnte unter Placebo ein Mittelwert von 67 ± 10 S/min festgestellt werden; unter Molsidomin-Gaben zeigte sich bei einem Mittelwert von 77 ± 12 S/min. eine Zunahme um 14,9% ($p \leq 0,01$). Bei 3/10 Patienten betrug die Zunahme über 25%, bei 5/10 Patienten unter 25%, eine Abnahme unter 25% wurde bei 2/10 Patienten beobachtet.

5 Stunden nach Verabreichung von Placebo lag der Mittelwert bei 73 ± 10 S/min. Molsidomin führte zu keiner wesentlichen Änderung der Herzfrequenz; der Mittelwert belief sich auf 75 ± 10 S/min, wobei bei 6/10 Patienten eine Zunahme unter 25% und bei den übrigen eine Abnahme unter bzw. von 25% ermittelt wurde.

Pat. Nr.	Placebophase			Verumphase				
	vor Med.	1 h n. Med.	5 h n. Med.	vor Med.	1 h n. Med.	%-Ände- rung	5 h n. Med.	%-Änderung
1	67	67	75	67	87	30	63	-16
2	79	79	71	79	90	13,9	87	22
3	58	58	57	58	65	12	71	14
4	80	80	60	80	88	10	68	11
5	79	79	90	79	68	-13,9	67	-25
6	62	62	84	62	88	41,9	91	8
7	53	53	69	53	62	16,9	72	4
8	56	56	83	56	67	19,6	82	- 1,2%
9	62	62	70	62	85	37	82	11,4
10	69	69	70	69	67	- 0,02	69	- 1,4
M ⁺ SD	⁺⁶⁷ -10	⁺⁶⁷ -10	⁺⁷³ -10	⁺⁶⁷ -10	⁺⁷⁷ -12	14,9% p<0,01	⁺⁷⁵ -10	2% n.s.

Tab. 14:

Verhalten der Herzfrequenz in Ruhe bei 10 Patienten vor, 1 und 5 Stunden nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard (Verumphase) im Vergleich zu Placebo (Placebophase).

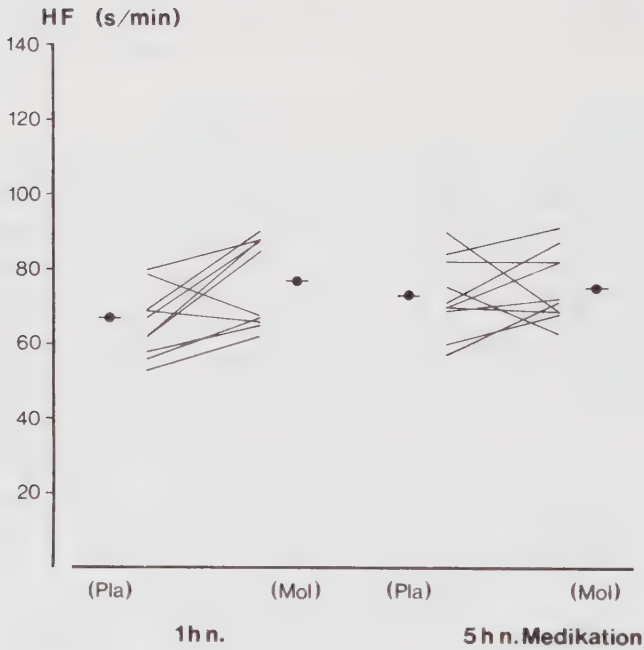


Abb. 18:

Herzfrequenz in Ruhe (HF S/min) bei 10 Patienten 1 und 5 Stunden nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard (Mol) im Vergleich zu Placebo (Pla). Zunahme der Herzfrequenz 1 Stunde nach Medikation von 67 ± 10 auf 77 ± 12 S/min. (+ 14,9%, $p < 0,01$) und 5 Stunden nach Medikation von 73 ± 10 auf 75 ± 10 S/min. (+ 2%, n.s.).

4.7.1.2 Verhalten der Herzfrequenz bei Belastungsabbruch nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard im Vergleich zu Placebo:

(Tab. 15, Abb. 19)

Der Ausgangswert betrug im Mittel vor der Medikation bei beiden Prüfphasen 132 ± 15 S/min.

1 Stunde nach Medikation konnte unter Placebo eine Herzfrequenz im Mittel von $132 \pm 20,6$ S/min ermittelt werden; die Verabreichung von Molsidomin bewirkte bei einem Mittelwert von $129,7 \pm 20,6$ S/min ebenfalls keine wesentliche Änderung. Bei 3/10 Patienten blieb die Herzfrequenz unbeeinflusst; 5/10 Patienten ließen eine Zunahme unter 25%, 2/10 Patienten eine Abnahme unter bzw. von 25% erkennen.

5 Stunden nach Medikation von Placebo wurde ein Mittelwert von 132 ± 15 S/min gemessen; unter der Verabreichung von Molsidomin kam es bei einem Mittelwert von 134 ± 16 S/min zu keiner wesentlichen Änderung. Bei 7/10 Patienten fand sich eine Zunahme unter 25%, bei den übrigen 3/10 Patienten eine Abnahme unter 25%.

Pat. Nr.	Placebophase			Verumphase				
	vor Med.	1 h n. Med.	5 h n. Med.	vor Med.	1 h n. Med.	%-Ände- rung	5 h n. Med.	%-Änderung
1	160	160	160	160	120	-25	155	- 3,1
2	142	140	142	142	145	3,5	150	5,6
3	119	125	119	119	128	2,4	104	-12,6
4	114	125	114	114	128	2,4	125	9,6
5	143	169	143	143	168	0	140	- 2
6	140	148	140	140	148	0	145	3,5
7	125	120	125	125	96	-20	134	7,2
8	135	111	135	135	120	8,1	138	2,2
9	118	118	118	118	135	14,4	114	- 3,3
10	121	110	121	121	109	0	137	13,2
M [±] SD	$\begin{smallmatrix} +132 \\ -15 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +132,6 \\ -20,6 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +132 \\ -15 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +132 \\ -15 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +129,7 \\ -20,6 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 2,1\% \\ \text{n.s.} \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +134 \\ -16 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 1,5\% \\ \text{n.s.} \end{smallmatrix}$

Tab. 15:

Verhalten der Herzfrequenz bei Belastungsabbruch bei 10 Patienten vor, 1 und 5 Stunden nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard (Verumphase) im Vergleich zu Placebo (Placebophase).

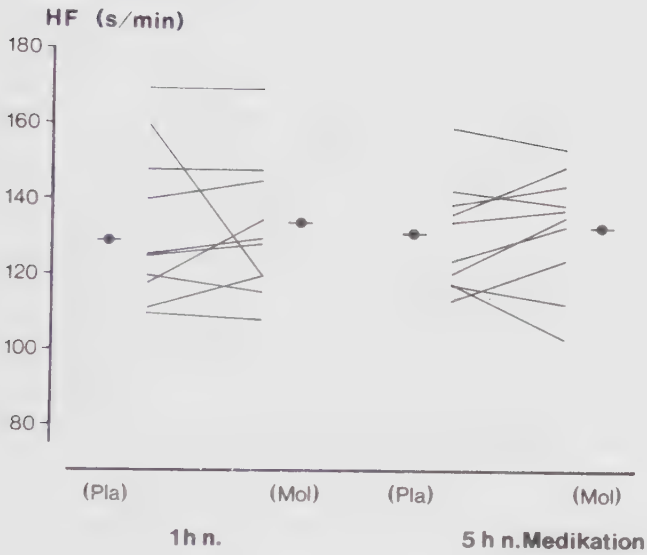


Abb. 19:

Herzfrequenz bei Belastungsabbruch (HF S/min) bei 10 Patienten 1 und 5 Stunden nach Erstverabreichung von 8 mg Molsidomin retard (Mol) im Vergleich zu Placebo (Pla). 1 und 5 Stunden nach Medikation keine statistisch signifikante Änderung.

4.7.2.1 Verhalten der Herzfrequenz in Ruhe unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard im Vergleich zu Placebo:

(Tab. 16, Abb. 20)

Vor der Medikation wurde als Ausgangswert in beiden Prüfphasen eine Herzfrequenz im Mittel von 71,9 S/min, registriert.

1 Stunde nach Verabreichung von Placebo ergab sich im Mittel eine Herzfrequenz von 71 ± 9 S/min. Unter Molsidomin-Gaben wurde bei einem Mittelwert von 72 ± 9 S/min keine wesentliche Änderung beobachtet; 1/10 Patienten ließ keinen Effekt erkennen, bei 6/10 Patienten wurde eine Zunahme unter 25% und bei den übrigen 3/10 Patienten eine Abnahme unter 25% beobachtet.

5 Stunden nach Medikation fand sich unter Placebo eine Herzfrequenz im Mittel von $76,3 \pm 9,7$ S/min. Unter Molsidomin-Gaben nahm die Herzfrequenz auf im Mittel $73,2 \pm 8,3$ S/min ab. Bei 3/10 Patienten blieb die Herzfrequenz unbeeinflusst, 3/10 Patienten zeigten eine Zunahme unter 25%, 3/10 Patienten eine Abnahme unter 25% und 1/10 Patienten eine solche über 25%.

Pat. Nr.	Placebophase			Verumphase				
	vor Med.	1 h n. Med.	5 h n. Med.	vor Med.	1 h n. Med.	%-Ände- rung	5 h n. Med.	%-Änderung
1	70	70	72	70	75	7,1	87	20,8
2	81	81	73	81	75	- 7,4	76	4,1
3	80	80	59	80	62	-22,5	60	0
4	70	70	70	70	82	17,1	69	0
5	68	68	82	68	81	19,1	68	-17
6	62	62	87	62	76	22,5	77	-11,5
7	58	58	66	58	63	8,6	78	18,2
8	59	59	82	59	58	0	82	0
9	84	84	84	84	67	20	71	-15,4
10	73	73	88	73	78	6,8	64	-27
M-SD	71 + 9	71 + 9	76,3 + 9,7	71 + 9	72 + 9	1,4% n.s.	73,2 + 8,3	4,4% n.s.

Tab. 16:

Verhalten der Herzfrequenz in Ruhe bei 10 Patienten vor, 1 und 5 Stunden nach Medikation unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard (Verumphase) im Vergleich zu Placebo (Placebophase).

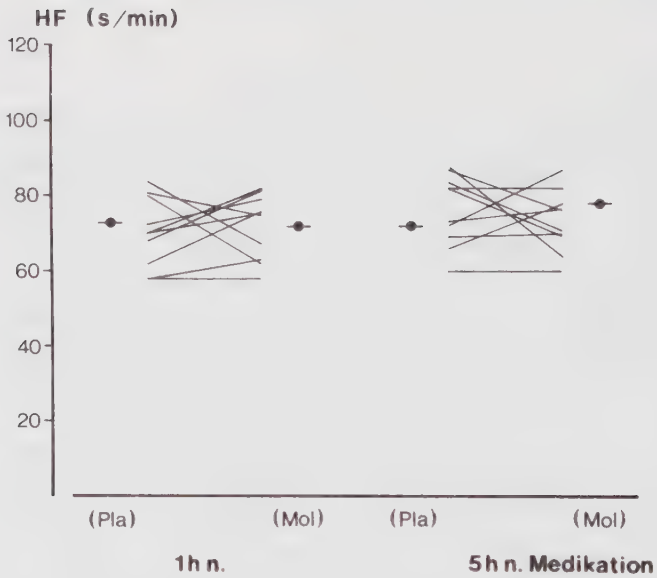


Abb. 20:

Herzfrequenz in Ruhe bei 10 Patienten 1 und 5 Stunden nach Medikation unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard (Mol) im Vergleich zu Placebo (Pla). 1 und 5 Stunden nach Medikation keine statistisch signifikante Änderung.

4.7.2.2 Verhalten der Herzfrequenz bei Belastungsabbruch unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard im Vergleich zu Placebo:

(Tab. 17, Abb. 21)

Als Ausgangswert vor der Medikation wurde in beiden Prüfphasen eine Herzfrequenz im Mittel von 133 ± 17 S/min gemessen.

1 Stunde nach Medikation blieb die Herzfrequenz sowohl unter Placebo-als auch unter Molsidomin-Gaben weitgehend unbeeinflusst; unter der Behandlung mit Placebo betrug der Mittelwert 132 ± 18 S/min, mit Molsidomin 130 ± 21 S/min. Bei 2/10 Patienten konnte kein Effekt auf die Herzfrequenz festgestellt werden; bei 4/10 Patienten ergab sich eine Zunahme unter 25% und bei 4/10 Patienten eine Abnahme unter 25%.

5 Stunden nach Medikation wurden unter Placebo als Mittelwert 133 ± 17 S/min registriert. Die Verabreichung von Molsidomin zeigte bei einem Mittelwert von 137 ± 18 S/min keinen wesentlichen Effekt: Bei 5/10 Patienten blieb die Herzfrequenz unverändert, bei 3/10 Patienten lag die Zunahme unter 25%, bei den übrigen 2/10 Patienten fand sich eine Abnahme unter 25%.

Pat. Nr.	Plabebophase			Verumphase				
	vor Med.	1 h n. Med.	5 h n. Med.	vor Med.	1 h n. Med.	%-Ände- rung	5 h n. Med.	%-Änderung
1	152	160	152	152	160	0	170	11,8
2	148	145	148	148	128	-11	148	0
3	110	125	110	110	120	- 4,1	110	0
4	125	125	125	125	120	- 4,1	120	- 4
5	160	160	160	160	165	3,1	160	0
6	138	138	135	135	148	7,2	135	0
7	128	113	128	128	98	-13,2	125	- 2,3
8	132	115	134	132	119	3,4	135	0
9	116	119	116	116	120	0	124	6,8
10	117	116	117	117	119	2,5	138	17,9
M ⁺ -SD	¹³³ - 17	¹³² - 18	¹³³ - 17	¹³¹ - 16	¹³⁰ - 21	-1,5% n.s.	¹³⁷ - 18	3% n.s.

Tab. 17:

Verhalten der Herzfrequenz bei Belastungsabbruch bei 10 Patienten vor, 1 und 5 Stunden nach Medikation unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard (Verumphase) im Vergleich zu Placebo (Placebophase).

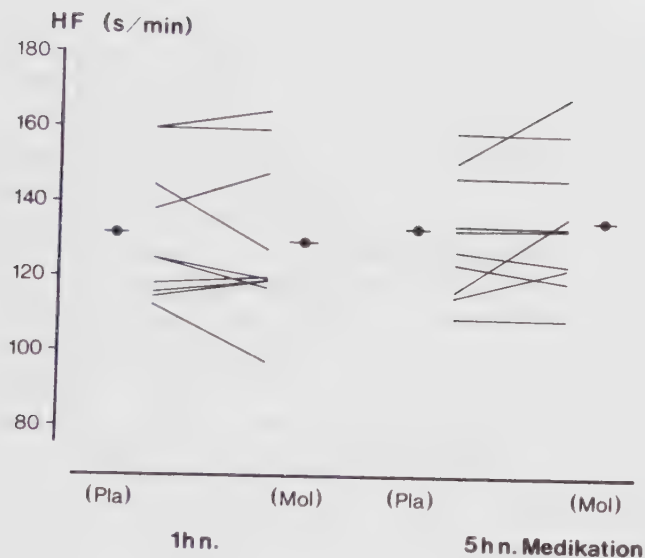


Abb. 21:

Herzfrequenz bei Belastungsabbruch bei 10 Patienten 1 und 5 Stunden nach Medikation unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Molsidomin retard (Mol) im Vergleich zu Placebo (Pla).

1 und 5 Stunden nach Medikation keine statistisch signifikante Änderung.

5. DISKUSSION

5.1. Wirkprofil von 3 x 8 mg Molsidomin retard

Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen für Molsidomin retard in einer Dosierung von 3 x 8 mg täglich bei guter Verträglichkeit eine ausgeprägte, lang anhaltende antiischämische und antianginöse Wirkung sowie eine geringe Blutdruckabnahme und Herzfrequenzsteigerung. Während unter Langzeittherapie die antiischämische und antianginöse Wirkung erhalten bleibt, sind die Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz weitgehend rückläufig. Somit kann aufgrund dieser Studie, in der die Kurz- und Langzeitwirkung am gleichen Krankengut überprüft wurde, die Frage, ob Molsidomin unter Langzeitwirkung ähnlich wie die Nitrate zu einer Toleranzentwicklung führt, eindeutig verneint werden.

5.2. Wirkungsmechanismus von Molsidomin

Die antiischämische Effektivität von Molsidomin beruht ähnlich wie die der Nitrate auf einer Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und einer Erhöhung des Sauerstoffangebots im Versorgungsbereich stenosierter Koronararterien. Die periphere Vasodilatation mit bevorzugtem venösen Angriffspunkt bewirkt am Herzen neben einer Reduktion der systolischen und enddiastolischen linksventrikulären Drücke eine Abnahme der systolischen und enddiastolischen Volumina. Diese Veränderungen führen infolge einer verminderten Wandspannung zu einer Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauches, kenntlich an einer Abnahme der Durchblutung in normal perfundierten Myokardbereichen. Weiter erlaubt die Verminde-

rung der Wandspannung mit Reduktion der extravasalen Komponente des Koronargefäßwiderstands ebenso wie die zumindest teilweise mögliche direkte Dilatation von Koronararterienstenosen und die Dilatation von Kollateralen eine Erhöhung des myokardialen Sauerstoffangebots kenntlich an einer Zunahme der Durchblutung in unterperfundierten, poststenotischen Myokardarealen. Molsidomin ist somit wirksam unabhängig davon, ob eine ausschließlich organische Koronararterienstenose, ein Koronararterienkrampf oder aber eine Mischform vorliegt, d.h., ob zu einer organischen Stenosierung eine funktionelle vasokonstriktorische Komponente hinzutritt (11, 12).

5.3.1. Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung: Vergleich der Erst- und Langzeitverabreichung

Die ausgeprägte antiischämische Wirksamkeit, die sich in dem starken Rückgang der ST-Streckensenkung von 87% 1 Stunde und von 51% 5 Stunden nach Erstverabreichung äußert, bleibt auch unter einer 4-wöchigen Dauermedikation mit 3 x 8 mg Molsidomin retard weitgehend erhalten. Obwohl das Wirkausmaß nach chronischer Verabreichung etwas geringer ausgeprägt scheint als nach Akutmedikation, läßt sich dieser Unterschied statistisch nicht sichern. Damit ergibt sich kein Hinweis auf eine Toleranzentwicklung unter Molsidomin (Abb. 22).

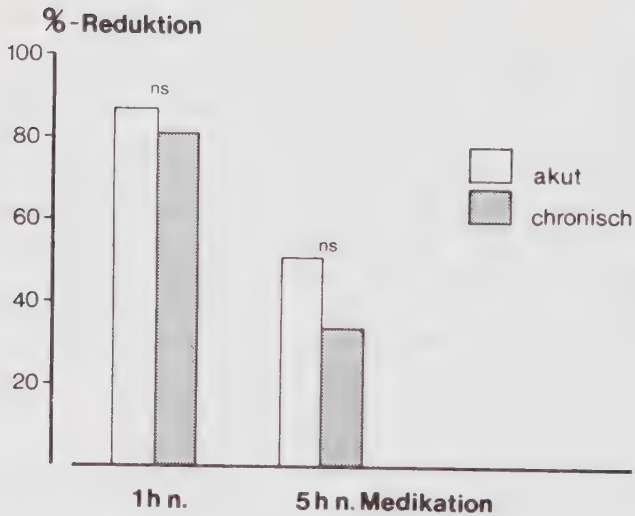


Abb. 22:

Prozentuale Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung 1 und 5 Stunden nach Medikation nach Erst- (akut) und Langzeit- (chronisch) Verabreichung von Molsidomin retard.

Zwischen Erst- und Langzeitverabreichung besteht kein statistisch signifikanter Unterschied.

5.3.2. Überlegungen zur Toleranzentwicklung

Man nimmt an, daß die Toleranzentwicklung unter Dauerapplikation von Nitraten auf einem Mangel an intrazellulären SH-Gruppen basiert. Unter Langzeittherapie mit Nitraten reagieren die Nitrat-Estergruppen mit den intrazellulären, enzymgebundenen SH-Gruppen unter Bildung von Nitrosothiolen. Diese labilen, aber sehr reaktiven Verbindungen stimulieren die Guanylatzyklase. Bestehen nun hohe Nitratkonzentrationen über einen längeren Zeitraum, so kommt es durch die Thiolgruppen verbrauchende Reaktion zu einer Erschöpfung des SH-Gruppen-Pools und damit zur Entstehung einer Toleranz. Im Gegensatz dazu entsteht der Metabolit SIN 1A aus Molsidomin in einer von SH-Gruppen unabhängigen Reaktion. SIN 1A stimuliert wiederum ohne Interferenz mit SH-Gruppen direkt die Guanylatzyklase, so daß bei Molsidomin der bei Nitraten postulierte Mechanismus der Toleranzentwicklung nicht wirksam wird. Die Hypothese der Toleranzentwicklung unter Nitraten bzw. die fehlende Toleranzentwicklung unter Molsidomin wurde durch Tierversuche bestätigt. Auch nach längerer Einwirkungszeit relaxiert Molsidomin im Gegensatz zu den Nitraten die glatte Gefäßmuskulatur der Koronararterien (2, 7, 14 - 19, 26 - 28).

5.3.3. Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung: Vergleich von Studien mit verschiedenen Dosierungen.

Die Ergebnisse der Akutwirkung von 8 mg Molsidomin retard stimmen mit früheren Untersuchungen gleicher Dosierung weitgehend überein: 1 Stunde nach Medikation fand sich eine Reduktion der ST-Streckensenkung um 74%, nach 3 Stunden um 61%, nach 5 Stunden um 44% und nach 8 Stunden um 31%.

Somit kann auf eine im Durchschnitt mindestens über 8 Stunden anhaltende Wirkung von Molsidomin geschlossen werden (3, 8). Diese Tatsache steht im Einklang mit Plasma-Spiegel-Bestimmungen, wonach Konzentrationen im therapeutischen Bereich von 8 - 10 ng/ml mindestens 8 - 10 Stunden nach Medikation nachweisbar sind (31, 41). Kontrollierte klinische Studien mit Molsidomin in geringerer Dosierung zeigen eine weniger ausgeprägte Wirkung. Bei der Dauerbehandlung mit 3 x 2 mg Molsidomin täglich wies die ST-Streckensenkung 3 Stunden noch eine Abnahme von 9% auf. In einer sich daran anschließenden Folgestudie mit gleicher Dosis ging 1 Stunde nach Medikation die belastungsinduzierte ST-Streckensenkung um 45% zurück. Eine Dosiserhöhung auf 3 x 3 mg führte zu keinem ausgeprägteren antiischämischen Effekt: 1 Stunde nach Medikation betrug der Rückgang der ST-Streckensenkung 41%. Die Dosissteigerung auf 4 mg bewirkte 1 Stunde nach Applikation einen verstärkten Rückgang der ST-Streckensenkung um 57% (4, 22, 23, 33).

5.3.4. Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung: Vergleich von Studien mit Nitraten und Calcium-Antagonisten

Unter der Therapie der im Deutschen Herzzentrum München verwendeten Nitratdosen wurde eine vergleichbare Reduktion der ST-Streckensenkung erzielt. Sowohl nach Erstverabreichung als auch nach 4-wöchiger Langzeittherapie mit 2 x 20 mg Isosorbiddinitrat bzw. 1 x 120 mg retardiertem Isosorbiddinitrat ließ sich 1 Stunde nach Medikation ein Rückgang der ST-Streckensenkung um ca. 80 bzw. 95% nachweisen. Im Gegensatz dazu muß das Ausmaß der antiischämischen Wirkung von Nifedipin als variabel angesehen werden. Neben der Beobachtung, daß es

"non"Responder gibt, findet sich bei den Respondern eine Reduktion der ST-Streckensenkung von wenigen Prozent bis zu 100%. Im Mittel zeigten sich bei einer Dosis von 10 mg bzw. 20 mg 1 Stunde nach Medikation ein Rückgang der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung von 32 bzw. 52%. Somit besitzt Molsidomin ein mit den Nitraten vergleichbares hohes antiischämisches Potential, das dem des Nifedipins überlegen ist (34, 35).

5.3.5. Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung nach Erst- und Langzeitverabreichung: Vergleich der nach 1 und 5 Stunden erhobenen Einzelwerte

Der überwiegende Anteil der Patienten, die 1 Stunde nach Medikation eine gute Ansprechbarkeit aufwiesen, lassen auch noch nach 5 Stunden eine deutliche Wirkung erkennen. Im Einzelfall ist jedoch aufgrund der guten 1-Stundenwirkung nicht auf das Ausmaß der 5-Stundenwirkung zu schließen. Im Vergleich zum 1-Stundenwert zeigen nach 5 Stunden etwa die Hälfte der Patienten eine Wirkabschwächung, ein Drittel der Patienten einen vollständigen Wirkungsverlust und die übrigen Patienten eine gleichbleibende bzw. eine zunehmende Wirkung.

Das nach Erstverabreichung nachgewiesene Verhalten der Ansprechbarkeit 1 und 5 Stunden nach Molsidominverabreichung bleibt auch unter Langzeitverabreichung weitgehend erhalten. Die gleiche Anzahl von Patienten weisen eine gleichbleibende, abgeschwächte, aufgehobene oder gesteigerte Wirkung auf, wobei es sich beim Vergleich zwischen Erst- und Langzeitverabreichung nicht immer um die identischen Patienten handelt. Die nach 1 und 5 Stunden divergierende Ansprechbarkeit liegt wohl im unterschiedlichen Metabolismus von Molsidomin begründet: Ein beschleunigter Abbau von Molsidomin bewirkt einen raschen Wirkverlust; eine verzögerte Resorption führt zu einem verspäteten Wirkmaximum.

5.3.6. Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung: Vergleich der Einzelwerte nach Erst- und Langzeitverabreichung

Fast alle Patienten, die 1 Stunde nach Erstverabreichung eine 100%ige Reduktion der ST-Streckensenkung zeigen, lassen auch zum gleichen Zeitpunkt unter Langzeittherapie einen maximalen Effekt erkennen. Bei den Patienten mit einer anfänglichen Ansprechbarkeit sowohl zwischen 50 - 90% als auch unter 50% tritt unter Langzeittherapie entweder eine gleichbleibende oder sogar leicht gesteigerte Wirkung auf. Beim Vergleich der 5-Stundenwerte nach Erst- und Langzeitverabreichung zeigen diejenigen Patienten, die noch eine deutliche Wirkung aufweisen, entweder einen gleichbleibenden oder reduzierten Effekt, während die Patienten mit einer geringen oder fehlenden Ansprechbarkeit nach Erstverabreichung in der Mehrzahl nach Langzeitverabreichung einen geringen Wirkungszuwachs erkennen lassen. Somit ist es durchaus berechtigt, aufgrund des 1-Stundenwertes nach Erstverabreichung auf das Wirkungsausmaß nach Langzeitverabreichung zu schließen. Auch der Vergleich der Einzelwerte ergibt keinen Anhalt für eine Wirkungsabschwächung unter Molsidomin Langzeittherapie.

5.4.1 Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung: Vergleich der Erst- und Langzeitverabreichung

Als weiteres Kriterium für die antiischämische Potenz wurde die Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung herangezogen. Bei den Patienten - insgesamt die Hälfte -, die unter Molsidomin-Behandlung eine Ischämiereaktion aufwiesen, wurde 1 Stunde nach

Erstverabreichung eine Steigerung der Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung von 79% erzielt, die mit einer Zunahme der Belastungskapazität unter Langzeittherapie von 80% vergleichbar ist. Auch die Zunahme der Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung 5 Stunden nach Molsidomin-Verabreichung, die nach Erstverabreichung einen Wert von 37% ergab, ist mit dem Langzeitwert von 23% ebenfalls vergleichbar (Abb. 23).

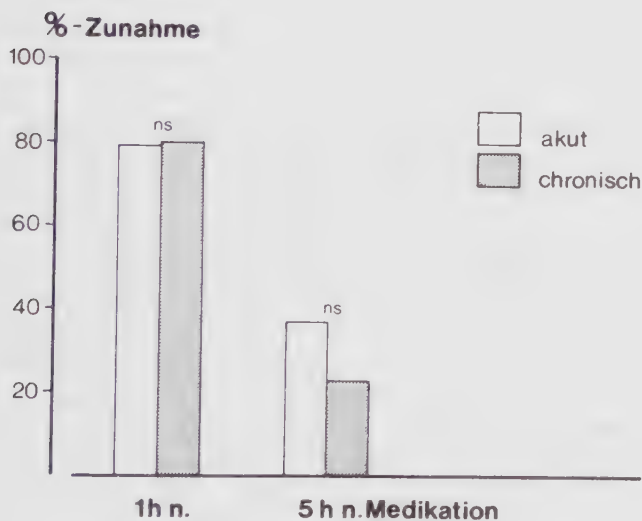


Abb. 23:

Prozentuale Zunahme der Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung 1 und 5 Stunden nach Medikation nach Erst- (akut) und Langzeit- (chronisch) Verabreichung. Zwischen Erst- und Langzeitverabreichung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Patienten, die unter Molsidomin-Behandlung bei Belastungsabbruch keine ST-Streckensenkung zeigten, wiesen 1 Stunde nach Molsidomin-Verabreichung eine Zunahme der Belastungskapazität um 90% auf, die ihre Begrenzung jedoch durch eine allgemeine Erschöpfung erfuhr. Die wenigen Patienten, die nach 5 Stunden noch keine Ischämie-reaktion aufwiesen, konnten ihre Belastungskapazität nach Erstverabreichung um 64% steigern, wiesen aber unter Langzeittherapie keine Zunahme mehr auf. Es kann davon ausgegangen werden, daß die tatsächliche Zunahme der Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung somit einen höheren als dem oben genannten Durchschnittswert entspricht. Während somit auch dieser Parameter keinen Hinweis für eine Wirkungsschwächung unter Langzeitbehandlung ergibt, wird deutlich, daß eine quantitative Abschätzung des Wirkausmaßes von Molsidomin auf diese Weise nur ungenau erfolgen kann, weil der Belastungsabbruch nicht bei allen Patienten von Ischämiekriterien diktiert wird.

5.4.2 Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung: Vergleich von Studien mit Nitraten

2,5 Stunden nach Applikation von Nitratpflastern mit einer Wirkstofffreisetzung von 30 mg über 24 Stunden wiesen 9 von 10 Patienten bei Belastungsabbruch eine Ischämie-reaktion auf. Die Belastungskapazität bis zum Erreichen einer 1 mm-ST-Streckensenkung erhöhte sich bei diesen Patienten um 142%. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß unter Molsidomin-Behandlung die Hälfte der Patienten ohne ST-Streckensenkung die Belastung abbrachen

und somit deren Zunahme der Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung weit über den oben genannten Durchschnittswert von 90% 1 Stunde nach Medikamentenverabreichung liegen müßte, zeigt, daß Molsidomin einen mit den Nitraten durchaus vergleichbaren Effekt ausübt. Insofern weist auch dieser Ischämieparameter ebenso wie die Reduktion der ST-Streckensenkung bei gleicher Belastung darauf hin, daß Molsidomin eine den Nitraten vergleichbare, antiischämische Potenz besitzt (35).

5.4.3 Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung nach Erst- und Langzeitverabreichung: Vergleich der nach 1 und 5 Stunden erhobenen Einzelwerte

Die Patienten, die auch nach 5 Stunden ohne Ischämie-reaktion belastet werden konnten, gingen mit einer Ausnahme zumeist in ihrem Belastungsausmaß sowohl 1 Stunde als auch 5 Stunden nach Medikamentengabe nicht über den unter Placebo ermittelten Wert hinaus. Obwohl sich diese Patienten somit nicht stärker als unter Placebo belasteten, kann daraus geschlossen werden, daß sowohl zum ersten als auch zum zweiten Zeitpunkt noch eine effektive Molsidominwirkung vorhanden ist. Über eine mögliche Abschwächung der Wirkung nach 5 Stunden läßt sich jedoch keine Aussage treffen. Die Patienten, die erst nach 5 Stunden eine Ischämie-reaktion aufwiesen, zeigen zu diesem Zeitpunkt im Vergleich zum 1-Stundenwert einen deutlichen Abfall der Belastungskapazität. Das bedeutet,

daß diese Patienten sich zu dem ersten Untersuchungszeitpunkt nicht voll belasteten. Am häufigsten fanden sich Patienten, die 1 Stunde nach Molsidomin-Verabreichung eine ST-Streckensenkung entwickelten. Diese zeigten nach 5 Stunden im Vergleich zum 1-Stundenwert bei weiter bestehender ST-Streckensenkung etwa zur Hälfte eine verminderte oder eine unveränderte Belastungskapazität. Eine Abschwächung der Medikamentenwirkung läßt sich somit bei etwa der Hälfte der Patienten sicher nachweisen, während eine gleichbleibende Wirkung über 5 Stunden lediglich vereinzelt zu beobachten war.

Der einzige Patient, der unter Langzeittherapie sowohl 1 als auch 5 Stunden nach Medikation keine Ischämiereaktion zeigte, belastete sich nur im gleichen Ausmaß wie unter Placebogaben, so daß zwar zu beiden Zeitpunkten eine Molsidomin-Wirkung angenommen werden muß, eine Aussage über das Ausmaß jedoch nicht möglich ist. Bei der Mehrzahl der Patienten, die 1 Stunde nach Medikation ohne ST-Streckensenkung belastet werden konnten, trat nach 5 Stunden eine ST-Streckensenkung auf, einhergehend mit einer Abnahme der Belastungskapazität. Die überwiegende Anzahl der Patienten, die unter Langzeitbehandlung eine ST-Streckensenkung von 1 mm aufwiesen, zeigten im Vergleich zum 1-Stundenwert nach 5 Stunden eine Abnahme der Belastungskapazität; nur vereinzelt ließ sich eine Zunahme oder ein Gleichbleiben der Belastungskapazität beobachten.

Somit zeigt sich auch unter Langzeitbehandlung das gleiche Verhalten wie nach Erstverabreichung, nämlich, daß bei den meisten Patienten nach 5 Stunden bereits eine Wirkungsabschwächung besteht und nur bei wenigen Patienten eine anhaltende bzw. gesteigerte Wirkung vermutet werden kann.

5.4.4 Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung: Vergleich der Einzelwerte nach Erst- und Langzeitverabreichung

Die gleiche Patientenzahl und mit einer Ausnahme die identischen Patienten wiesen im Vergleich zur Erstverabreichung 1 Stunde nach Medikation auch unter Langzeittherapie eine ST-Streckensenkung auf. Dabei ergibt sich entweder keine Änderung oder aber eine Zunahme der Belastungskapazität. Bei den Patienten, die ohne Ischämie-reaktion belastet werden konnten, findet sich unter Langzeittherapie die gleiche Belastungskapazität oder eine Zunahme. 5 Stunden nach Medikamentenverabreichung zeigen unter Langzeitbehandlung 9 von 10 Patienten eine Ischämie-reaktion im Vergleich zu 7 von 10 Kranken unter Erstverabreichung. Die Belastungskapazität nimmt jedoch bei der Mehrzahl der Patienten zu oder bleibt gleich. Somit läßt sich auch aufgrund des Vergleichs der Einzelwerte eine Wirkungsabschwächung unter Langzeittherapie mit Molsidomin retard nicht erkennen. Die Wirkung nach Erstverabreichung läßt einen gewissen Rückschluß auf die Langzeitwirkung zu.

5.4.5 Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung: Vergleich mit der Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung

Diejenigen Patienten, die 1 Stunde nach Molsidomin-Verabreichung während Erstverabreichung die stärkste Reduktion der ST-Streckensenkung aufwiesen, zeigten auch bei der ihnen möglichen maximalen Belastung keine ST-Streckensenkungen. Auch 5 Stunden nach Medikamenteneinnahme

waren diejenigen Patienten, die noch die größten Effekte hinsichtlich der Reduktion der ST-Streckensenkungen zeigten, jene, bei denen weiterhin unter Belastung noch keine ST-Streckensenkung auftrat. Unter Langzeitbehandlung finden sich prinzipiell ähnliche Ergebnisse. Patienten, die eine ausgeprägte ST-Streckensenkungsreduktion aufwiesen, erzielten bei der ihnen möglichen Belastung entweder keine ST-Streckensenkung oder aber eine stärkere Zunahme der Belastungskapazität im Vergleich zu denen mit weniger ausgeprägter ST-Streckensenkungsreduktion. Somit zeigen die beiden gewählten Parameter - Ausmaß der Reduktion der ST-Streckensenkung bei gleicher Belastung und Belastungskapazität bei 1 mm-ST-Streckensenkung - das gleiche Ergebnis. Mit beiden können die Patienten mit einem guten Ansprechen identifiziert werden. Aufgrund des Fehlens der ST-Streckensenkung bis zu 1 mm bei einer beträchtlichen Anzahl der Patienten, die wegen allgemeiner Ermüdungserscheinungen oder eines verminderten Leistungswillens die Belastung vorzeitig abbrachen, ist dieser Endpunkt weniger sicher.

5.5.1 Belastungskapazität: Vergleich der Erst- und Langzeitverabreichung

Die nach Erstverabreichung beobachtete Zunahme der Belastungskapazität von 14,5% nach 1 Stunde und von 5,1% (nicht signifikant) nach 5 Stunden ergab gegenüber der nach Langzeitverabreichung mit 31% nach 1 Stunde und 10% nach 5 Stunden keinen signifikanten Unterschied (Abb. 24).

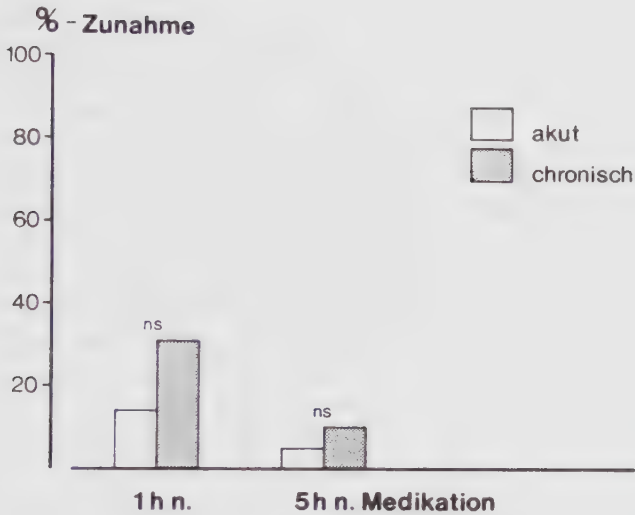


Abb. 24:

Prozentuale Zunahme der Belastungskapazität 1 und 5 Stunden nach Medikation nach Erst- (akut) und Langzeit- (chronisch) Verabreichung.

Zwischen Erst- und Langzeitverabreichung besteht kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Anzahl der Patienten, die 1 und 5 Stunden nach Medikation keine Angina pectoris entwickelten, war unter Erst- und Langzeitverabreichung ebenfalls gleich. Die im Vergleich zu Placebo nur gering ausgeprägte Zunahme der Belastungskapazität unter Molsidomin-Behandlung muß darauf zurückgeführt werden, daß die Mehrzahl der Patienten bei der gewohnten Belastungsstufe trotz fehlender Angina pectoris-Beschwerden infolge allgemeiner Ermüdung abbrachen. Die Untersuchungen zeigen jedoch sowohl an Hand des Verhaltens der Belastungskapazität als auch der Angina-pectoris-Anfallshäufigkeit, daß die durch Molsidomin hervorgerufenen Wirkungen unter Langzeittherapie keine Abschwächung erfahren und somit die bereits aufgrund des ST-Streckenverhaltens gemachten Schlußfolgerungen unterstützen.

5.5.2 Belastungskapazität: Vergleich von Studien mit Nitraten

2,5 Stunden nach Applikation von Nitroglyzerin-Pflastern mit einer Wirkstofffreisetzung von 30 mg/24 Stunden zeigte sich bei den Patienten, die eine Angina pectoris entwickelten, eine Zunahme der Belastungskapazität von 140%. Obwohl die Steigerung unter Molsidomin-Behandlung weniger ausgeprägt ist, scheint sie uns mit der unter Nitroglyzerin-Pflastern durchaus vergleichbar zu sein, da die Patienten unter Molsidomin-Behandlung keine Angina pectoris entwickelten. Somit kann angenommen werden, daß bis zu deren Auftreten eine weitere Steigerung der Belastungskapazität grundsätzlich möglich sein müßte. Diese wurde jedoch infolge vorzeitiger Ermüdung nicht erreicht (35).

5.5.3 Belastungskapazität nach Erst- und Langzeitverabreichung: Vergleich der nach 1 und 5 Stunden erhobenen Einzelwerte

Die bei der Hälfte der Patienten 1 Stunde nach Medikation im Vergleich zu Placebo erreichte Zunahme der Belastungskapazität war nach 5 Stunden nur noch bei wenigen Patienten und in einem noch geringeren Ausmaß nachweisbar. Die Patienten, die keine Belastungszunahme 1 Stunde nach Medikation aufwiesen, ließen bis auf 1 Ausnahme auch nach 5 Stunden keine Steigerung erkennen. Unter Langzeitbehandlung zeigte sich das gleiche Verhalten wie unter Erstverabreichung, d.h., die bei etwa der Hälfte der Patienten 1 Stunde nach Medikation nachweisbare Steigerung der Belastungskapazität war nach 5 Stunden bei einer kleineren Zahl von Patienten und in einem geringeren Ausmaß nachweisbar. Die Patienten, die keine Belastungszunahme zeigten, ließen eine solche auch später nicht erkennen. Das Verhalten der Patienten aber, die bei einer anfänglichen Belastungssteigerung nach 5 Stunden eine Abnahme zeigten, könnte Ausdruck einer noch 5 Stunden nach Medikamenteneinnahme vorhandenen Wirkungsabschwächung sein.

5.5.4 Belastungskapazität: Vergleich der Einzelwerte nach Erst- und Langzeitverabreichung

Patienten, die nach Erstverabreichung eine Steigerung aufwiesen, zeigen eine solche auch unter Langzeittherapie, wobei das Ausmaß der Belastungskapazitätssteigerung eher eine zunehmende Tendenz aufweist. So wie 1 Stunde nach Erstverabreichung, so entwickelten die Patienten auch unter Langzeittherapie keine Angina-pectoris-Be-

schwerden. Nach 5 Stunden läßt die gleiche Anzahl - aber nicht die identischen Patienten wie nach Erstverabreichung - eine Steigerung der Belastungskapazität erkennen. Dagegen traten bei der gleichen Anzahl und den identischen Patienten nach Erst- und Langzeitverabreichung Angina pectoris-Beschwerden auf. Somit ergibt sich, wie bereits bei den beiden anderen Parametern (Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung und Belastungskapazität bis zum Erreichen einer 1 mm-ST-Streckensenkung), kein Anhalt für eine Wirkungsabschwächung bei möglichem Rückschluß von der Erst- auf die Langzeitwirkung.

5.5.5 Belastungskapazität: Vergleich mit der Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung und der Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung

Im allgemeinen kann davon ausgegangen werden, daß nur die Patienten, die 1 Stunde nach Medikation die stärkste Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung aufwiesen und ihre Belastung wegen Ermüdung ohne Auftretens einer Ischämiereaktion abbrechen, eine Zunahme der Belastungskapazität erkennen lassen. Nach 5 Stunden ist die Übereinstimmung zwischen den Parametern Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung und der Belastungskapazität bis zum Erreichen einer 1 mm-ST-Streckensenkung einerseits und der Belastungskapazität andererseits im Vergleich zum 1-Stundenwert kaum noch gegeben. Von einigen Ausnahmen abgesehen, kann das unter Erstverabreichung beobachtete Verhalten der genannten Parameter auch für den 1-Stundenwert unter Langzeitver-

abreichung gelten; ebenso verhält es sich mit den Ergebnissen 5 Stunden nach der Medikation, bei denen ein innerer Zusammenhang kaum noch erkennbar ist. Prinzipiell zeigen alle gewählten Endpunkte das gleiche Ergebnis. Die Belastungskapazität erweist sich jedoch als der am wenigsten objektive Parameter bedingt durch die unterschiedlichen Abbruchgründe, wie Auftreten von Angina pectoris, Ermüdung oder mangelnder Leistungswille.

5.6.1 Antianginöse Effektivität

Die ausgeprägte antianginöse Wirksamkeit von Molsidomin äußert sich in einem Rückgang sowohl der Angina pectoris-Anfallshäufigkeit um 94% als auch des Nitratverbrauchs um 83%, wobei über die Hälfte der Patienten völlig anfallsfrei wurden und bei den übrigen höchstens 1 Anfall/Woche beobachtet werden konnte. Da Angina-pectoris-Anfallshäufigkeit und Nitratverbrauch nur im Langzeitversuch ermittelt werden können, spricht allein die hohe Effektivität des genannten Arzneimittels eindeutig gegen eine Wirkungsabschwächung (Abb. 25).

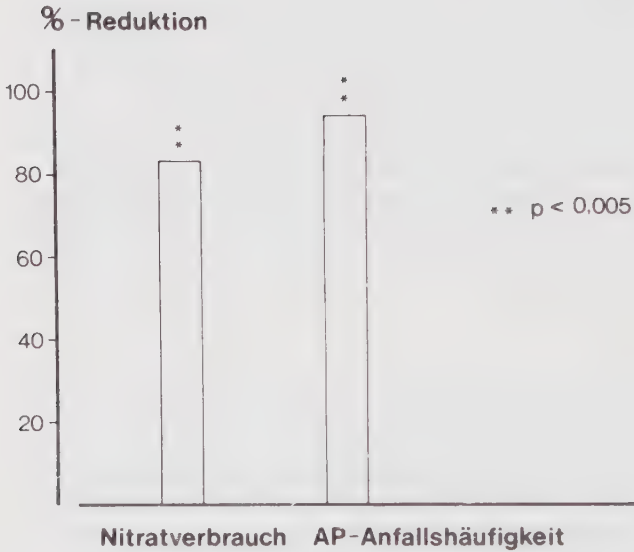


Abb. 25:

Prozentuale Reduktion des Nitratverbrauchs und der Angina pectoris-Anfallshäufigkeit unter Langzeittherapie mit 3 x 8 mg Moldisomin retard.

Der Rückgang des Nitrat-Kapsel-Verbrauchs um 83% ($p \leq 0,005$) und der Angina pectoris-Anfallshäufigkeit um 94% ($p \leq 0,005$) dokumentiert eine ausgeprägte antianginöse Wirkung.

5.6.2 Antianginöse Effektivität: Vergleich von Studien mit verschiedenen Dosierungen

In früheren klinischen Studien, die Molsidomin in Dosierungen von 3 x 2, 3 x 3 und 6 x 2 mg testeten, wurde ein wenig ausgeprägt antianginöser Effekt beobachtet. Bei einer Dauerbehandlung mit 3 x 2 mg Molsidomin retard täglich, zeigte sich bei 30 Patienten während der 8-wöchigen, nach einem Doppelblindprotokoll durchgeführten Prüfphasen ein geringer, statistisch aber signifikanter Rückgang der Angina-pectoris-Anfallshäufigkeit um 16% und des Nitratverbrauchs um 18%. In einer sich daran anschließenden Folgestudie, die mit gleicher Dosis einfachblind über 2 x 4 Wochen durchgeführt wurde, konnte ebenfalls nur eine geringe Besserung der Symptomatik mit einer Reduktion der Angina-pectoris-Anfallshäufigkeit um 17% und des Nitratverbrauchs um 18% dokumentiert werden. Selbst eine Dosiserhöhung auf 3 x 3 mg Molsidomin retard täglich als Langzeittherapie führte zu keinem stärker ausgeprägten antianginösen Effekt. Bei 15 Patienten in einer doppelblind konzipierten Studie mit 2 x 8wöchigen Prüfphasen fand sich eine Reduktion der Angina-pectoris-Anfallshäufigkeit um 14% und des Nitratverbrauchs um 16%. Bei einer Dosiserhöhung auf 6 x 2 mg Molsidomin retard täglich konnte in einer sich anschließenden, bei 11 Patienten einfachblind durchgeführten Langzeitstudie über 2 x 4 Wochen ein deutlicher antianginöser Effekt mit einem Rückgang der Angina-pectoris-Anfallshäufigkeit um 38% und des Nitratverbrauchs um 36% gezeigt werden. Dieser bleibt jedoch weit hinter dem jetzt erzielten Effekt mit 3 x 8 mg Molsidomin retard zurück (4, 22, 23, 33). Die unter einer relativ geringen Tagesdosis von 6 mg Molsidomin retard in der Literatur beschriebene Reduktion der Angina-pectoris-Anfallshäufigkeit zwischen 60% und 70% konnte von uns in keiner mit nicht retardiertem Molsidomin durchgeführten Langzeitstudie bestätigt werden (20, 21, 36).

5.6.3 Antianginöse Effektivität: Vergleich von Studien mit Nitraten und Calcium-Antagonisten

Bei den im Deutschen Herzzentrum München verwandten Nitratdosen von 2 x 20 mg nicht retardiertem ISDN und 1x 120 mg retardiertem ISDN ist ein Rückgang der Angina-pectoris-Anfallshäufigkeit und des Nitratverbrauchs um jeweils etwa 50% zu verzeichnen. Diese im Vergleich zu der unter Molsidomin-Behandlung beobachteten geringen Reduktion scheint dadurch bedingt zu sein, daß bei der Nitrattherapie, die nicht zu einer Toleranzentwicklung führt, eine therapeutische Lücke entsteht. Die Verabreichung von 3 x 10 mg Nifedipin führte zu keinem signifikanten Rückgang der Angina pectoris-Anfallshäufigkeit und des Nitratverbrauchs. Wenn jedoch nur die Responder berücksichtigt werden, dann nimmt die Angina-pectoris-Anfallshäufigkeit um 37% und der Nitratverbrauch um 52% ab. Somit läßt sich aufgrund dieser vergleichenden Ergebnisse zeigen, daß Molsidomin eine überlegene anti-anginöse Effektivität aufweist (34, 35).

5.7 Verhalten des Blutdrucks

Der unter Ruhebedingungen 1 bis 5 Stunden nach Akutverabreichung zu beobachtende geringe systolische Blutdruckabfall von ca. 10 mm Hg war unter Langzeittherapie weitgehend rückläufig. Dagegen wies der diastolische Blutdruck weder nach Erstverabreichung noch unter Langzeittherapie eine Veränderung auf. Daß unter Langzeittherapie kein Blutdruckabfall mehr zu beobachten war, kann als Folge einer geringen partiellen Toleranzentwicklung auf den arteriellen Schenkel des Gefäßsystems interpretiert werden.

Die Blutdruckwerte bei Belastungsabbruch ließen weder nach Erst- noch unter Langzeitverabreichung eine sichere Beeinflussung erkennen. Auch in früheren Studien konnte nach Erstverabreichung ein geringer systolischer Blutdruckabfall beobachtet werden, der auch unter Belastungsbedingungen nicht nachweisbar war (4, 22, 23). Glyzeroltrinitrat und Isosorbiddinitrat führen im Vergleich zu Molsidomin zu einer deutlicheren Reduktion des systolischen Blutdrucks. Die Blutdruckveränderungen traten ähnlich wie bei Molsidomin nur in Ruhe und nicht unter Belastungsbedingungen auf und waren ebenfalls nur während der Erstverabreichung und nicht bei Langzeitgabe zu beobachten (35).

5.8 Verhalten der Herzfrequenz

Unter Ruhebedingungen fand sich 1 Stunde nach Erstverabreichung von Molsidomin eine geringe Zunahme der Herzfrequenz, die unter Langzeittherapie nicht erhalten blieb. Bei Belastungsabbruch läßt sich weder bei Erstverabreichung noch bei Langzeittherapie eine statistisch signifikante Änderung erkennen. In vorangegangenen Studien konnte ebenfalls nur nach Erstverabreichung eine geringe Herzfrequenzzunahme unter Ruhebedingungen während der Erstverabreichung, nicht aber während Langzeitverabreichung beobachtet werden (4, 22, 23). Glyzeroltrinitrat und Isosorbiddinitrat bewirken im Vergleich zu Molsidomin eine deutlichere Steigerung der Herzfrequenz. Auch diese Veränderungen sind nur in Ruhe nachweisbar, nicht jedoch unter Belastungsbedingungen; sie bilden sich unter Langzeittherapie ebenfalls zurück (35).

5.9 Unerwünschte Wirkungen

In den hier vorliegenden Untersuchungen wurden als unerwünschte Wirkungen lediglich vereinzelt leichte Kopfschmerzen angegeben, die jedoch nie zum Abbruch der Behandlung zwangen. Die in der Literatur beschriebenen Unverträglichkeitsreaktionen, wie Übelkeit und Inappetenz, konnten von uns nicht beobachtet werden (4, 21). In Kanzerogenitätsstudien traten nach sehr hohen Molsidomin-Dosen und langer Behandlungszeit bei einigen Rattenspezies Nasentumoren auf, die aber zu keiner Verkürzung der mittleren Lebenserwartung führten. Bei verminderter Dosierung fiel das Tumor-Risiko stark ab und war praktisch nicht mehr nachweisbar. Molsidomin zeigt in keinen der zahlreichen in-vitro- und in-vivo-Kurzzeittests eine mutagene Wirkung. Es interagiert nicht mit der Desoxyribonukleinsäure. Aufgrund dieser Befunde muß das Arzneimittel als epigenetisch karzinogen eingestuft werden. International besteht weitgehende Einigkeit darüber, daß die Risikobeurteilung epigenetischer Karzinogene weniger rigoros erfolgen soll als diejenige genotoxischer Karzinogene. Da die Nasentumoren nur unter extremen Versuchsbedingungen bei bestimmten Rattenspezies beobachtet worden sind, ist das Auftreten solcher Veränderungen beim Menschen unter normalen therapeutischen Aspekten nicht wahrscheinlich. Der therapeutische Nutzen von Molsidomin, der eindrucksvoll auch in der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden konnte, überwiegt somit das mögliche Risiko einer Tumorerzeugung.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Molsidomin unterscheidet sich hinsichtlich seiner chemischen Struktur - es handelt sich um das N-Ethoxycarbonylderviat des 3-Morpholinosydnonimins - grundsätzlich von den pharmakologisch ähnlich wirkenden Nitraten. Durch metabolische Transformation in der Leber entsteht aus Molsidomin, das pharmakologisch unwirksam ist, die aktive SIN-1A-Form, die den eigentlichen Träger der pharmakologischen Wirkung darstellt. Nach oraler Gabe von 2 mg Molsidomin werden nach ca. 1 Stunde maximale Wirkstoffspiegel erreicht; entsprechend findet sich zu diesem Zeitpunkt, wie klinische Studien belegen, ein therapeutischer Effekt, der mit einer Reduktion der ST-Streckensenkung von ca. 30% nicht besonders stark ausgeprägt und nach 3 Stunden nur noch gering nachweisbar ist.

Zur Verlängerung der therapeutischen Wirkdauer und zur Intensivierung des Wirkausmaßes wurde die 8 mg Retardform entwickelt. Zur Evaluierung, inwieweit damit tatsächlich eine Verbesserung der Therapie erreicht werden kann, wurde Molsidomin in dieser neuen Verabreichungsform bei 10 Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzerkrankung, stabiler Angina pectoris und unter Belastung reproduzierbarer ST-Streckensenkung vor, 1 und 5 Stunden nach Medikation sowohl nach Erstverabreichung als auch unter Langzeitbehandlung geprüft.

Als Prüfparameter dienten der Rückgang der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung, die Zunahme der Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung sowie die Belastungskapazität bis zum Abbruch wegen Angina pectoris-Beschwerden oder Ermüdung. Angina pectoris-Anfallshäufigkeit sowie Nitratverbrauch wurden von jedem Patienten täglich protokolliert, von uns ferner das Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz jeweils in Ruhe und bei vergleichbarer maximaler Belastungsstufe beurteilt.

Sowohl nach Erst- als auch unter Langzeitverabreichung wurde eine Reduktion der belastungsinduzierten ST-Streckensenkung 1 Stunde nach Medikation von über 80% und nach 5 Stunden von 30% erreicht. Bei den Patienten, die 1 bzw. 5 Stunden nach Medikation sowohl nach Erst- als auch unter Langzeitverabreichung eine ST-Streckensenkung zeigten, konnte die Belastungskapazität bis zum Auftreten einer 1 mm-ST-Streckensenkung um ca. 80% bzw. 20% gesteigert werden. Dabei handelt es sich um die geringste Zunahme, da etwa die Hälfte der Patienten bei gleicher Belastungsstufe noch keine Ischämiereaktion aufwies. Die Ergebnisse belegen eine über mindestens 5 Stunden anhaltende antiischämische Wirkung. Bei symptomlimitierter Ergometrie konnten bei geringer Zunahme der Belastungskapazität 1 Stunde nach Medikation sowohl nach Erst- als auch unter Langzeitverabreichung alle Patienten und nach 5 Stunden die Hälfte der Patienten ohne Auftreten einer Angina pectoris bis zum Abbruch wegen Ermüdung belastet werden. Die Angina-pectoris-Anfallshäufigkeit ging um 94% und der Nitratverbrauch um 83% zurück. Somit gewährleistet Molsidomin in einer Dosierung von 3 x 8 mg retard einen ausgeprägten antianginösen Effekt.

Nur nach Erstverabreichung wurden ein geringer Blutdruckabfall und eine Herzfrequenzsteigerung beobachtet, die jedoch unter Langzeittherapie rückläufig waren, wohl als Ausdruck einer geringen partiellen Toleranzentwicklung auf den arteriellen Gefäßschenkel. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen, daß die nach Erstverabreichung erzielte antiischämische und antianginöse Wirkung auch unter Langzeittherapie erhalten bleibt. Somit konnte erstmals gezeigt werden, daß Molsidomin retard im Gegensatz zu den Nitraten unter Langzeitbehandlung zu keiner Toleranzentwicklung führt und eine effektive Behandlung der Belastungs-Angina-pectoris ohne therapeutische Lücke gewährleistet ist.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Asahi, Y., K. Shinozaki, M. Nagaoka:
Chemical and Kinetic Study on Stabilities of
3-Morpholinosyndnonimine and its Ethoxycarbonyl
Derivate.
Chem. Pharm. Bull. 19 (1971), 1079.
2. Bassenge, E.:
Pharmakologische Basis der Therapie mit Molsidomin.
Herz 7 (1982), 296.
3. Blasini, R., U. Brügmann, W. Rudolph:
Antischämische Wirkung von Molsidomin 8 mg in
Retardform.
Herz 9 (1984), 346.
4. Blasini, R., U. Brügmann, A. Mannes, W. Rudolph:
Molsidomin zur Langzeitbehandlung der Angina
pectoris.
Herz 7 (1982), 307.
5. Böhme, E., C. Spies, G. Grossmann:
Wirksamer Metabolit von Molsidomin und Stimulation
der cGMP-Bildung der Sydnonimine. In: Bassenge E.,
H. Schmützler: Molsidomin - Neue Aspekte zur Therapie
der ischämischen Herzerkrankung.
Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore
(1982), 37.
6. Böhme, E., G. Grossmann, C. Spies:
Active Metabolites of Molsidomin and other
Sydnonimine-Derivates.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 321 (1982),
Wien, Abstract 164.

7. Böhme, E., J. Grossmann, A. Herz, C. Spies, G. Schultz:
Regulation of cyclic GMP formation by soluble
guanylate cyclase - stimulation by NO-containing
compounds.
In: Greengard et al.: Advances in cyclic nucleotide
and protein phosphorylation research, Vol. 17, Raven
Press, New York (1984), 259.
8. Brügmann, U., R. Blasini, W. Rudolph:
Vergleich der antischämischen Wirksamkeit von
Molsidomin und Molsidomin retard.
Z. Kardiol. 71 (1982), 167.
9. Dell, D., J. Chamberlain:
Determination of Molsidomin in plasma by high-
performance liquid column chromatography.
J. Chromatography 146 (1978), 465 - 472.
10. Feldmann, U., B. Schneider, H. Klinkers:
A multivariable approach for the biometric comparison
of analytical methods in clinical chemistry.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 19 (1981), 121.
11. Fleck, E., J. Dirschinger, W. Rudolph:
Segmentale Ventrikelwandbewegung und regionale Myo-
karddurchblutung unter dem Einfluß von Molsidomin
bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung.
In: Lochner, W., F. Bender (Hrsg.): Molsidomin - neue
Aspekte in der Therapie der ischämischen Herzerkran-
kung.
Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore,
(1979), 74.

12. Fleck, E., J. Dirschinger, W. Rudolph:
Hämodynamische Wirkung von Molsidomin bei koronarer
Herzerkrankung.
Herz 4 (1979), 285.
13. Fromson, J. M., H. P. A. Jilling, R. M. J. Ings,
K. I. Johnson, P. Johnson, J. Ostrowski, E. Schraven,
A. Steward:
Absorption and Disposition of (14C)-Molsidomine in
Laboratory Animals.
Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 31. (1981), 337.
14. Ignarro, L. J., H. Lipton, J. C. Edwards, W. H. Baricos,
A. L. Hyman, P. J. Kadowitz, C. A. Gruetter:
Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by
organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric
oxid: evidence for the involvement of S-nitroso-
thiols as active intermediates.
J. Pharmacol. exp. Ther. 218 (1981), 739.
15. Katsuki, S., W. P. Arnold, F. Murad:
Effects of sodium nitroprusside, nitroglycerin, and
sodium azide on levels of cyclic nucleotides and
mechanical activity of various tissues.
J. cycl. Nucleotide Res. 3 (1977), 239.
16. Kukovetz, W. R., A. Holzmann, A. Wurm, G. Pösch:
Evidence for cyclic GMP-mediated relaxant effects of
nitro-compounds in coronary smooth muscle.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 310 (1979),
129.

17. Kukovetz, W.R., S. Holzmann:
Mechanism of nitrate-induced vasodilatation and tolerance.
Z. Kardiol. (Suppl. 3), 72 (1983), 14.
18. Kukovetz, W.R., S. Holzmann:
Effekte von Molsidomin und Nitroglycerin auf die Toleranzentwicklung der glatten Gefäßmuskulatur.
Med. Klin., Sondernummer 1 (1985), 17.
19. Kukovetz, W.R., S. Holzmann, M. Strake, K. Schmidt:
Mechanismus der gefäßerweiternden Wirkung von Molsidomin.
In: Bassenge, E., H. Schmutzer: Molsidomin. Neue Aspekte zur Therapie der ischämischen Herzerkrankung.
Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore, (1982), 32.
20. Lehmann, H.U., Ziegler, G., Hochrein, H.:
Vergleichende Untersuchungen zur Wirksamkeit von Molsidomin und Nitraten bei Angina pectoris.
Med. Welt (Stuttgart) 31 (1980), 1099 - 1103.
21. Maij, P.A., J.F. Defeyler, E.E. van der Wall, R. Warden, J.P. Ross:
Molsidomin in the treatment of patient with angina pectoris.
New Engl. J. Med. 302 (1980), 1 - 6.
22. Mannes, G.A., G. Goebel, W. Kafka, W. Rudolph:
Behandlung der Angina pectoris mit Molsidomin.
Herz 3 (1978), 172.

23. Mannes, G.A., E. Henze, G. Jennerwein, W. Rudolph:
Doppelblind- und Einfachblindstudien zum Wirkungsnachweis von Molsidomin bei Patienten mit Angina pectoris.
In: Lochner, W., F. Bender (Hrsg.): Molsidomin - neue Aspekte in der Therapie der ischämischen Herzerkrankung.
Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore (1979).
24. Masuda, K., Y. Imashiro, T. Kaneko:
Studies on Mesofonic Compounds. Synthesis of 3-Dialkylaminosydnonimines.
Chem. Pharm. Bull. 18 (1979), 128.
25. Meinertz, T., A. Brandstätter, D. Trenk, E. Jähnchen, J. Ostrowski, W. Gärtner:
Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Molsidomin und dessen Metaboliten beim Menschen.
Med. Klin. Sondernummer 1 (1985), 29.
26. Mellion, B.T., L.J. Iganarro, C.B. Myers, E.H. Ohlstein, B.A. Ballot, A.L. Hyman, P.J. Kadowitz:
Inhibition of human platelet aggregation by S-nitrosothiols. Heme-dependent activation of soluble guanylate cyclase and stimulation of cyclic GMP accumulation.
Molec. Pharmacol. 23 (1983), 653.

27. Mellion, B.T., L.J. Ignarro, E.H. Ohlstein,
E.G. Pontecorvo, A.L. Hyman, P.J. Kadowitz:
Evidence for the inhibitory role of guanosine 3', 5'-
monophosphate in ADP-induced human platelet aggrega-
tion in the presence of nitric oxide and related
vasodilators.
Blood 57 (1981), 946.
28. Needleman, P.:
Organic nitrate metabolism.
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 16 (1976), 81.
29. Ostrowski, J.:
Zur Pharmakokinetik von Corvaton beim Menschen.
In: Lochner, W., F. Bender: Molsidomin, neue Aspekte
in der Therapie ischämischer Herzerkrankungen.
Urban & Schwarzenberg. München - Wien - Baltimore
(1979), 69.
30. Ostrowski, J., P. Schweizer, R. Erbel, G. Claus,
K. Resag:
Correlation of pharmacokinetic data to clinical
effect of molsidomine. In: Alache, J.M., J. Hirtz:
biopharmacie/biopharmaceutics Vol. 3, (1981) 418.
31. Ostrowski, J., G. Gaul, D. Voegelé, D. Brockmeier,
K. Resag:
Pharmacokinetics of an Extended-Release Dosage Form
of Molsidomine in Patients with Coronary Heart
Disease.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 28 (1985), 611.

32. Röhl, D., K. Lehmann:
Molsidomin im Ergometerversuch. Korrelation von
Wirkung und Blutplasmaspiegel.
Dtsch. med. Wschr. 105 (1980), 1216.
33. Rudolph, W., J. Dirschinger:
Effectivness of molsidomine in the long term
Treatment of exertional angina pectoris and chronic
congestive heart failure.
Amer. Heart J., Vol. 109 (1985), 670.
34. Rudolph, W., J. Dirschinger, F. Kraus, D. Hall:
Behandlung der belastungsinduzierten Angina pectoris
mit Nifedipin.
Med. Klin. 80, (1983), 548.
35. Rudolph, W., J. Dirschinger, F. Kraus, R. Blasini,
C. Reiniger, D. Hall:
Behandlung der Angina pectoris mit Nitraten
Med. Klin. 79, (1984), 564.
36. Sato, T. M., Iwamoto, J. Kurihara:
Antianginal effect of N-ethoxycarbonyl-3-morpho-
linosynnonimine evaluated by the double-blind cross-
over method.
Rinsho Ya Kuri 1 (1970), 17.

37. Schraven, E.:
Resorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung von Molsidomin beim Tier.
In: Lochner, W., F. Bender: Molsidomin, neue Aspekte in der Therapie ischämischer Herzerkrankungen.
Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore, (1979), 24.
38. Strasser, R., H. Klepzig, J. Ostrowski, K. Resag:
Molsidomin bei koronarer Herzerkrankung. Klinisch-pharmakokinetische Korrelationsstudie über die Wirkung der oralen und sublingualen Therapie.
Münch. med. Wschr. 125 (1983), 156.
39. Tanayama, S., T. Fujita, Y. Shirakawa, Z. Suzuoki:
Metabolic Fate of 5-Ethoxycarbonyl-3-Morpholinomorpholine (SIN-10).
Jap. J. Pharmac. 20, (1970), 413.
40. Tanayama, S., Y. Naki, F. Fujita, Z. Suzuoki:
Biotransformation of Molsidomine, a new antianginal agent, in rats.
Xenobiotica 4. (1974), 175.
41. Voegelé, D., J. Ostrowski, M. Strauch, D. Brockmeier:
In vivo Relevance of a Controlled Oral Release System of Molsidomine.
Pharm. Ind. 47 (1985), 524.

Tabellarischer Lebenslauf

26.08.1957	in Groß-Gerau geboren Eltern: Dr. Rudi Beyerle -Dipl.-Chemiker- und Ehefrau Elisabeth
1964-1967	Volksschule Bruchköbel
1967-1976	Karl-Rehbein-Gymnasium für Mädchen in Hanau
WS76/77-SS77	zwei Semester Chemie-Studium an der Universität Marburg
WS77/78	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Hamburg
SS79	Wechsel an die Johann- Gutenberg-Universität Mainz
Sep.79	Physikum
Sep.80	1. Staatsexamen
WS80/81	Wechsel an die Ludwig- Maximilian-Universität in München
März 83	2. Staatsexamen
April 83	Beginn des Praktischen Jahres
Mai 84	3. Staatsexamen
Okt. 84	Assistenzärztin im Deutschen Herzzentrum München

München Jan. 1986

